



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2017

« INFILTRATS CUTANES : L'HISTIOCYTE DANS TOUS SES ETATS »

20 NOVEMBRE 2017

Coordination : Laurence LAMANT, Sylvie FRAITAG

Avec la participation de :

Agnes CARLOTTI, Eric FROUIN, Isabelle MOULONGUET

Sommaire

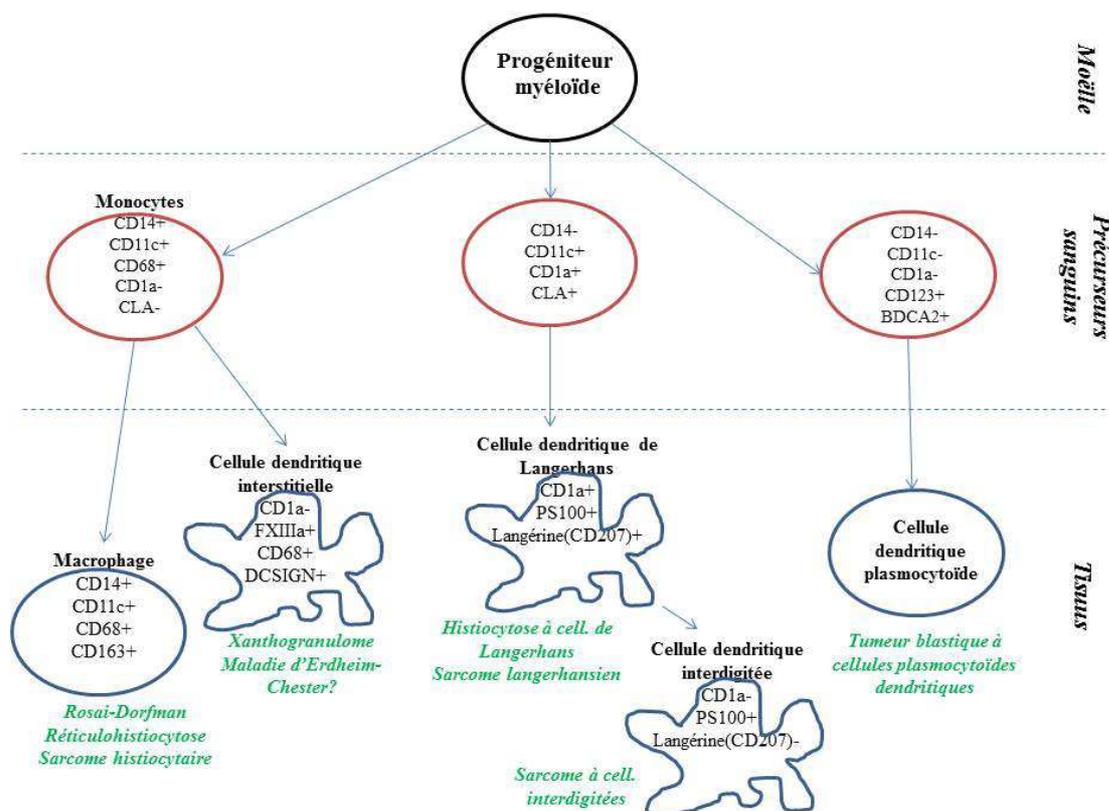
Introduction	3
Cas N°01 : Hyperplasie des cellules dendritiques CD1a Sylvie Fraitag	6
Cas N°02 : Xanthogranulome juvénile Sylvie Fraitag	10
Cas N°03 : Mastocytose cutanée Sylvie Fraitag	15
Cas N°04 : Granulome annulaire (GA) dans une forme interstitielle Isabelle Moulonguet	20
Cas N°05 : Tumeur blastique à cellules plasmocytoïdes dendritiques (pDC) Laurence Lamant	28
Cas N°06 : Maladie de Destombes-Rosai-Dorfman (MDRD) dans sa forme cutanée pure Laurence Lamant	33
Cas N°07 : Lèpre dans une forme lépromateuse Agnès Carlotti	38
Cas N°08 : Macrochéilite de Miescher Eric Frouin	47

Introduction

Cet histoséminaire, centré sur l'histiocyte et le mastocyte, a pour objectif de rappeler que les histiocytes et cellules dendritiques sont impliqués dans de multiples pathologies cutanées, tumorales appelées «histiocytoses» mais également inflammatoires très diverses qu'il faut savoir reconnaître car elles peuvent orienter vers une maladie systémique, infectieuse, rhumatismale ou auto-immune (illustrées par les *cas N°04, 07 et 08*). Par ailleurs, les infiltrats riches en histiocytes et/ou en mastocytes peuvent mimer des lésions tumorales et conduire à des diagnostics par excès (*cas N°01*) mais aussi parfois, dans le cas des mastocytes, par défaut (*cas N°03*).

Les pathologies tumorales histiocytaires sont développées à partir de phagocytes mononucléés : histiocytes (*cas N°06*) et cellules dendritiques (*cas N°02 et 05*). Il s'agit de lésions rares, de diagnostic et de classification parfois difficiles. Plusieurs classifications ont déjà été proposées, souvent basées sur la cellule précurseur.

Schéma sur l'origine des cellules histiocytaires et dendritiques et les lésions qui en dérivent, modifié d'après [1] :



Ces pathologies histiocytaires et dendritiques « tumorales » sont classiquement divisées de façon dichotomique en pathologies langerhansiennes et non langerhansiennes, avec dans ce dernier groupe une longue liste de pathologies diverses et difficiles à classer [1, 2]. Dans la revue générale parue dans *Blood* en 2016, JF Emile et coll. proposent une nouvelle classification des histiocytoses et tumeurs dérivées des macrophages et cellules dendritiques [3]. Les très nombreuses entités jusqu'alors décrites sont regroupées en 5 grandes catégories selon leur présentation clinique (strictement cutanée ou associée à des atteintes extracutanées) et pour certains sous-types, sur la base d'anomalies moléculaires communes. Par exemple, l'histiocytose langerhansienne et la maladie d'Erdheim-Chester sont aujourd'hui classées au sein du même groupe dit « L » (Langerhans), non plus sur la base de l'expression ou pas de marqueurs langerhansiens (positifs dans l'histiocytose langerhansienne, négatifs dans la maladie d'Erdheim-Chester) mais d'anomalies moléculaires communes (mutations de gènes de la voie des MAP kinases) et de leur association très fréquente. Outre les marqueurs immunohistochimiques histiocytaires (CD68, CD163, CD4, lysozyme), langerhansiens (CD1a, CD207), dendritiques (FXIIIa, PS100), la biologie moléculaire devient indispensable pour classer certaines pathologies. Cette classification repose, enfin, comme d'autres avant elle, sur une confrontation des aspects morphologiques à la présentation clinique.

Classification des histiocytoses selon Emile JF et coll [3] :

1-Groupe L (Langerhans)

- *Histiocytose à cellules de Langerhans*
- *Histiocytose à cellules indéterminées*
- *Maladie d'Erdheim-Chester* (incluant le type classique, le type sans atteinte osseuse et les xanthogranulomes juvéniles extra-cutanés ou disséminés avec mutation activatrice des MAPK ou translocation de ALK)

2-Groupe C (Cutané)

- *Histiocytoses non langerhansiennes cutanées ou cutanéomuqueuses*
 - *Famille des xanthogranulomes* : juvénile, adulte, réticulohistiocytome, histiocytose bénigne céphalique, histiocytose éruptive généralisée, histiocytose nodulaire progressive
 - *Famille « non-xanthogranulome juvénile »* : maladie de Rosai-Dorfman cutanée, xanthogranulome nécrobiotique

- *Histiocytoses non langerhansiennes cutanées avec composante systémique majeure*
 - *Famille des xanthogranulomes* : xanthome disséminé
 - *Famille « non-xanthogranulome »* : réticulohistiocytose multicentrique

3-Groupe R (Rosai)

- *Maladie de Rosai-Dorfman familiale*

- *Maladie de Rosai-Dorfman sporadique* : classique ganglionnaire, extra-ganglionnaire, associée aux tumeurs ou une maladie auto-immune, inclassable

4-Groupe M (Maligne)

- *Histiocytose maligne primitive* : sarcomes histiocytaires, sarcomes à cellules dendritiques interdigitées, sarcomes à cellules de Langerhans
- *Histiocytose maligne secondaire* : associée ou suivant un lymphome ou une leucémie

5-Groupe H (Hémophagocytose)

- *Lymphohistiocytose hémophagocytaire primitive*
- *Lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire*

REFERENCES

[1] Pileri SA, Joffe R, Fachetti F, Jones DM, Jaffe ES. Histiocytic and dendritic cell neoplasms. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2017.

[2] Writing group of the histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1987;329:208-9.

[3] Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 2016;127:2672-81.

Cas N° 01 Sylvie Fraitag

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Renseignements cliniques

Loïs, 9 mois. A présenté depuis l'âge de 3 mois 8 lésions au niveau de la couche.
Mastocytose ?

Diagnostic

Hyperplasie des cellules dendritiques CD1a+

Description histologique

Sous un épiderme hyperplasique, présence d'un infiltrat dermique, prédominant dans le derme superficiel et moyen, de topographie péri-vasculaire et interstitielle. L'épiderme présente de rares foyers d'exocytose intra-épidermique lymphocytaire, sans spongiose. L'infiltrat intra-dermique semble comporter une majorité d'éléments mononucléés d'allure lymphohistiocytaire. Il s'y associe quelques éosinophiles. L'anti-CD1a marque de 30 à 60 % des cellules du derme ainsi que les cellules de Langerhans de l'épiderme. L'anti-CD207 (langerine) ne marque que de très rares cellules du derme (1%) et les cellules de Langerhans de l'épiderme

Commentaires

L'hyperplasie des cellules dendritiques CD1a+ (HCD) est fréquente dans la peau, en particulier chez l'enfant, chez lequel elle peut poser de difficiles problèmes diagnostiques avec une histiocytose langerhansienne (HL). Cette HCD a été rapportée dans de nombreuses lésions réactionnelles chroniques, des lésions régressives et même des pathologies lymphoprolifératives. Les cas les plus souvent rapportés sont des observations de **gale** (nodules post-scabieus) et de **prurigo**, chez l'enfant mais aussi parfois chez l'adulte [1, 2]. La confusion diagnostique, clinique et histologique est réelle avec, en 2004 [1], deux enfants atteints de gale chez lesquels le diagnostic d'HL avait initialement été porté sur des arguments cliniques et histologiques et qui avaient été initialement traités par chimiothérapie systémique. Dans la plupart des articles ce phénomène était appelé : « hyperplasie des cellules de Langerhans » [2]. Par la suite, cette « hyperplasie des cellules de Langerhans » était également rapportée dans d'**autres dermatoses cutanées inflammatoires** [3]. Un infiltrat riche en cellules dendritiques CD1a+ peut également accompagner des lymphomes T et des

lymphoproliférations CD30+ cutanées telles que la papulose lymphomatoïde ou le lymphome CD30+ [4]. Enfin, en 2010, deux enfants, l'un avec une dermatite de contact atypique et l'autre avec un pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, étaient initialement considérés comme ayant une HL en raison d'une dermatose spongiotique riche en cellules CD1a+ intra-épidermiques. Enfin, en 2015, un **molluscum contagiosum** avec une HCD CD1a+ mimant là encore une HL était rapporté [5].

Diagnostic différentiel

Il se résume à l'**histiocytose langerhansienne cutanée**. Dans les dermatoses spongiotiques, on peut observer des cellules histiocytaires au phénotype majoritairement CD1a+ pouvant avoir l'aspect cytologique typique d'une HL, c'est-à-dire un histiocyte de taille moyenne, plutôt arrondi au noyau excentré réniforme, incisuré et au cytoplasme homogène éosinophile. Dans les prurigos, l'infiltrat est dermique, généralement péri-vasculaire et souvent associé à des éosinophiles mais également à de nombreux lymphocytes. Les cellules histiocytaires sont polymorphes, de taille et de forme variable, histiocytoïdes, dendritiques et parfois rondes pouvant ressembler à celles de l'HL. Il est rare toutefois que ces cellules prédominent. Surtout on n'a pas l'architecture habituelle d'une HL cutanée, à savoir : un infiltrat siégeant de façon prédominante dans les papilles dermiques, collé à l'épiderme, associé à des foyers d'exocytose aboutissant à la formation d'une squame-croûte et constitué en majorité par des cellules dont la morphologie est celle de cellules de Langerhans (CL), parfois mêlées à des éosinophiles et à des hématies extravasées. Il y a toutefois beaucoup d'exceptions, les CL pouvant mimer des macrophages, les HL pouvant se présenter sans atteinte épidermique.... En cas d'hésitation, certains auteurs ont proposé la **p53** comme aide au diagnostic [6]. En effet les cellules de l'HL présenteraient un marquage positif avec l'anticorps anti-p53 (régulateur négatif du cycle cellulaire, induisant l'apoptose en réponse à une altération de l'ADN) alors que ce marqueur serait négatif dans les HCD. L'immunomarquage avec l'anti-**CD207 (langerine)** semble également très utile, montrant la négativité de la majorité des cellules CD1a+ en cas d'HCL alors que le marquage est généralement superposable dans les HL. Enfin très récemment [7], il a été montré que la **Cycline D1** ne marquait que les CL néoplasiques et non les proliférations réactionnelles.

Physiopathologie

En tant qu'interface la plus grande et la plus exposée du corps avec l'environnement, la peau constitue la première ligne de défense contre une large gamme de pathogènes microbiens. La

peau est équipée d'un système hautement sophistiqué de surveillance immunitaire qui repose sur un riche réseau de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes peuplant l'épiderme et le derme [8]. Selon le micro-environnement local et les cytokines sécrétées, certaines se différencient en cellules de Langerhans (précurseur CD14-), d'autres en cellules dendritiques interstitielles (précurseur CD14+) (cf schéma introduction). Les cellules dendritiques épidermiques sont connues sous le nom de cellules de Langerhans, alors que les cellules dendritiques dermiques appartiennent à un sous-ensemble plus large de cellules dendritiques interstitielles [9].

Les cellules de Langerhans normales expriment le CD207 ou Langerine qui est une lectine C de type II qui lie le mannose et les sucres apparentés de manière dépendante du calcium par son domaine de reconnaissance des glucides. L'activation du CD207 de surface cellulaire par un anticorps monoclonal CD207 spécifique induit l'internalisation et la circulation du CD207 aux granules de Birbeck [10]. La formation de granules de Birbeck serait une conséquence de la fonction de capture d'antigène du CD207. Le CD207 est donc spécifique des cellules de Langerhans.

Les cellules dendritiques dermiques CD1a+ n'ont pas le phénotype des cellules de Langerhans de l'épiderme. Elles sont CD1a+, CD207- et sont considérées soit comme des cellules de Langerhans « matures » qui perdraient le phénotype CD207 après leur passage dans le derme, soit au contraire comme des cellules plus immatures, n'ayant pas encore acquis le phénotype complet des cellules de Langerhans. Certains les nomment « cellules indéterminées ».

Cette HCD CD1a+ n'est donc pas rare et doit être reconnue afin de ne pas porter à tort un diagnostic d'HL d'autant plus chez l'enfant, chez lequel cette pathologie est plus fréquente et le CD1a plus souvent demandé.

Points importants à retenir

Les hyperplasies des cellules dendritiques CD1a+, encore appelées « hyperplasies des cellules de Langerhans » posent réellement des problèmes de diagnostic avec une HL, en particulier chez l'enfant. La plupart des lésions riches en cellules dendritiques CD1a+ dans le derme sont les **prurigos** ou les **nodules post-scabieux**, dans l'épiderme les **dermites de contact** ou les **eczémas**.

Afin de faire la part entre de véritables cellules de Langerhans et des cellules dendritiques CD1a+, un marquage par l'anti-CD207 (Langerine) ou la p53 sont d'une grande aide diagnostique. La Cycline D1 semble ne marquer que les CL tumorales.

REFERENCES

- [1] Burch JM, Krol A and Weston W L. *Sarcoptes scabiei* Infestation Misdiagnosed and treated as Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Dermatology* 2004;21:58-62.
- [2] Bhattacharjee P and Glusac EJ. Langerhans cell hyperplasia in scabies: a mimic of Langerhans cell histiocytosis. *J Cutan Pathol* 2007;34:716-20.
- [3] Kim SH, Kim DH, Lee KG. Prominent Langerhans' cell migration in the arthropod bite reactions simulating Langerhans' cell histiocytosis. *J Cutan Pathol* 2007;34:899-902.
- [4] Drut R, Peral CG, Garone A, Rositto A. Langerhans cell hyperplasia of the skin mimicking Langerhans cell histiocytosis : a report of two cases in children not associated with scabies. *Fetal Pediatr Pathol* 2010;29:231-8.
- [5] Hatter AD, Zhou X, Honda K, Popkin DL. Langerhans cell hyperplasia from molluscum contagiosum. *Am J Dermatopathol* 2015;37:e93-e95.
- [6] Grace SA, Sutton AM, Armbrecht ES, Vidal CI, Rosman IS, Hurley MY. p53 Is a Helpful Marker in Distinguishing Langerhans Cell Histiocytosis From Langerhans Cell Hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 2017 ;39:726-30.
- [7] Shanmugam V, Craig JW, Hornick JL, Morgan EA, Pinkus GS, Pozdnyakova O. Cyclin D1 Is Expressed in Neoplastic Cells of Langerhans Cell Histiocytosis but Not Reactive Langerhans Cell Proliferations. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1390-6.
- [8] Segura E, Valladeau-Guilemond J, Donnadiou M-H, Sastre-Garau X, Soumelis V, Amigorena S. Characterization of resident and migratory dendritic cells in human lymph nodes. *J Exp Med* 2012;209:653-60.
- [9] Banchereau J & Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
- [10] Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, et al. Langerin, a Novel C-Type Lectin Specific to Langerhans Cells, Is an Endocytic Receptor that Induces the Formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000;12:71-81.

Cas N° 02 Sylvie Fraitag

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Renseignements cliniques

Nouveau-né. Trois nodules présents à la naissance : deux sur le visage, un sur le cou. Biopsie pour éliminer une pathologie maligne. Urgent.

Diagnostic

Xanthogranulome juvénile

Description histologique

On observe un infiltrat intra-dermique dense intéressant toute la hauteur du derme et venant au contact de l'épiderme qui est focalement acanthosique. Cet infiltrat est dense et majoritairement composé de grands éléments histiocytoïdes au cytoplasme éosinophile ou xanthomateux, centré par un noyau plutôt régulier. On note çà et là quelques cellules multinucléées et même quelques cellules géantes. L'étude immunohistochimique sur coupes en paraffine montre que ces éléments sont fortement positifs pour l'anticorps anti-CD163 et le facteur XIIIa. Le Ki67 marque 60 % des éléments.

Commentaires

Le xanthogranulome juvénile (XGJ) est la plus fréquente des histiocytoses non langerhansiennes dont il est le chef de file. Il est caractérisé par l'expression des marqueurs des histiocytes dendritiques CD163, FXIIIa.

Caractéristiques cliniques

Il s'observe chez l'enfant et principalement dans la première année. Certaines formes sont néonatales. Il a une prédominance masculine (12 :1). Les lésions peuvent être uniques ou plus rarement multiples et se présentent sous l'aspect soit d'un nodule solitaire soit de papules/nodules multiples, de couleur brun-jaunâtre. Elles sont essentiellement localisées dans la région cervico-faciale et les épaules. Les lésions régressent spontanément.

Les associations possibles mais rares de XGJ à des localisations viscérales ou systémiques ou à des hémopathies font toute la gravité de l'affection [1, 2]. L'atteinte oculaire est la plus

fréquente. Le risque de développer une leucémie myélo-monocytaire chez les enfants porteurs d'une neurofibromatose de type 1 (NF1) est 2 fois plus élevé lorsqu'ils ont des XGJ.

Une forme adulte existe également. Elle apparaît après 15 ans mais peut survenir à un âge beaucoup plus avancé. La lésion est généralement unique et sans localisation viscérale. Elle ne régresse pas.

Caractéristiques histologiques

La lésion cutanée est intra-dermique, bien limitée. Elle est située sous un épiderme parfois légèrement surélevé, en règle normal ou aminci. Elle peut être exophytique ou tubéreuse. La prolifération histiocytaire est souvent collée à l'épiderme mais sans exocytose. Elle peut siéger dans le derme superficiel uniquement, mais peut aussi s'étendre jusqu'à l'hypoderme et même l'infiltrer. Elle est diffuse, plus ou moins dense et est constituée par un mélange de tous les types histiocytaires reconnus, allant des histiocytes de petite taille vacuolisés, fusiformes ou oncocytaires, à des cellules géantes multinucléées, avec ou sans prédominance d'un type particulier. Selon le stade, les cellules sont plus ou moins xanthomisées. Elles ne le sont en général pas dans les lésions jeunes et se chargent en graisse progressivement. A chacun des différents types cellulaires correspond une forme mono ou multinucléée. La cellule la plus typique est la cellule de Touton, mais elle n'est ni indispensable au diagnostic, ni spécifique. C'est une cellule xanthomisée multinucléée : les noyaux se disposent en couronne autour d'une zone centrale acidophile alors que la partie la plus xanthomisée du cytoplasme est périphérique. Des cellules multinucléées de type réaction à corps étranger (cellules de Langhans) sont également notées ainsi que des cellules géantes avec empéripolèse. En proportion variable, on constate des petits lymphocytes et des polynucléaires, notamment des éosinophiles. Une fibrose interstitielle plus ou moins dense peut s'observer souvent dans les lésions en voie de régression. De nombreuses variantes sont décrites : les formes sans granulome inflammatoire, les formes sous-cutanées, les formes non xanthomisées, les formes mitotiques correspondant généralement aux lésions en poussée donc plutôt précoces, les formes ulcérées

La forme de l'adulte est comparable au XG juvénile. Les cellules oncocytaires au cytoplasme en verre dépoli seraient plus fréquentes.

Immunohistochimie

Le phénotype du XGJ est : CD163+, facteur XIIIa+, CD68+/-, fascine+, CD14+, CD1a-, CD207 (langerine)- (3). La PS100 est en général négative mais peut être positive sur les cellules géantes avec image d'empéripolèse. Ces cellules sont toutefois toujours CD1a-, CD207-.

Diagnostic différentiel

Comme le XGJ est polymorphe, les diagnostics différentiels sont multiples et dépendent du type cellulaire prédominant.

- Histiocytose langerhansienne (HL)

Les lésions sont habituellement épidermotropes. Le diagnostic est plus difficile dans les formes purement dermiques de l'HL. Le phénotype de l'HL est PS100+, CD1a+, langerine+. En microscopie électronique, on trouve des granules de Birbeck. Il faut se méfier du CD68 seul qui est souvent exprimé par les cellules de Langerhans et par les macrophages réactionnels.

- Xanthome

Le xanthome est l'accumulation de lipides dans le derme. Le xanthome plan ou papuleux peut s'observer dans le cadre d'une normolipémie, alors que les xanthomes tubéreux et les xanthélasmas sont habituellement associés à des désordres lipidiques. Les lipides sont principalement contenus dans des histiocytes spumeux uni ou multinucléés ayant l'aspect de cellules de Touton. Ces cellules sont des macrophages CD68+. L'infiltration cellulaire est, contrairement au XGJ, monotone et non associée à un granulome polymorphe. Au cours de l'évolution, les xanthomes peuvent devenir fibreux.

- Mastocytome

Il peut ressembler à un XGJ car se présente sous l'aspect d'un nodule solitaire jaune-orangé et histologiquement il pose rarement des problèmes avec une forme oncocytaire et/ou fusiforme de XGJ. La présence d'éosinophiles se voit dans les 2 lésions. Les granulations violacées intracytoplasmiques vues au Giemsa et l'expression de CD117 font le diagnostic.

- Histiocytofibrome

L'architecture est storiforme ce qui est rarement observé dans le XGJ. Toutefois le XGJ au stade régressif peut mimer un histiocytofibrome

- Les autres histiocytoses de la « famille du xanthogranulome »

Définies par leur phénotype CD163+, FXIIIa + elles sont classées en fonction de leur atteinte muqueuse présente/prédominante ou non. Certaines affections sont plutôt pédiatriques comme l'histiocytose bénigne céphalique et l'histiocytose familiale progressive avec mucinose.

Les autres s'observent plutôt chez l'adulte. C'est le cas de l'histiocytose éruptive généralisée, et de l'histiocytose nodulaire progressive. En réalité elles ne sont pas toujours faciles à classer car il y a beaucoup de chevauchement entre ces différentes entités et certaines se transforment en une autre entité.

L'histiocytose bénigne céphalique (HBC) est une histiocytose auto-régressive de la petite enfance. Il s'agit probablement d'une variante de XGJ se manifestant sous la forme d'une éruption de macules et de papules érythémateuses, jaunâtres ou brunes de quelques millimètres dans la région cervico-céphalique. A l'histologie, les lésions sont caractérisées par une prolifération histiocytaire dans le derme superficiel soulevant l'épiderme ; les cellules ne sont pas xanthomisées.

L'histiocytose progressive avec mucinose est le plus souvent autosomique dominante, observée presque exclusivement chez les petites filles, faite de papules le plus souvent localisées sur la face et les extrémités. Elle se traduit par une prolifération dermique d'histiocytes associés à d'abondants dépôts interstitiels de mucine.

L'histiocytose éruptive généralisée a surtout été décrite chez l'adulte, encore que de rares cas pédiatriques aient été rapportés. Elle est plus ubiquitaire que l'HBC et peut atteindre les muqueuses. Mais en dehors de ces quelques différences, les deux maladies sont très voisines.

L'histiocytose nodulaire progressive est une entité très rare, touchant plutôt les adultes, mais d'exceptionnels cas pédiatriques ont été décrits. Les lésions se traduisent par des nodules de couleur jaune-orangée parfois volumineux pouvant atteindre 5 cm. Elles augmentent progressivement en taille et en nombre et s'accompagnent parfois de nodules sous-cutanés. L'aspect histologique est semblable à celui du XGJ, avec une prédominance d'histiocytes fusiformes ayant une architecture storiforme. Toutefois, d'autres types cellulaires (vacuolisés,

xanthomisé, oncocytaire) sont possibles. Des cellules géantes peuvent se voir. Les histiocytes s'accompagnent de fibroblastes et de fibrose.

Points importants à retenir

Le xanthogranulome juvénile est une histiocytose non langerhansienne et représente une des tumeurs cutanées les plus fréquentes de l'enfant, en particulier du nourrisson. Il s'agit d'une tumeur bénigne qui régresse spontanément. Il se voit également chez l'adulte mais régresse alors rarement. Le XGJ est extrêmement polymorphe dans sa présentation clinique et histologique, dépendant, en particulier, de l'âge de la lésion. Son phénotype est celui d'un histiocyte dendritique mature : CD163, FXIIIa.

Les autres histiocytoses non langerhansiennes sont multiples. Leur classification ne se base pas sur l'histologie seule mais est aussi fonction du nombre et du siège des lésions, d'une atteinte éventuelle des muqueuses associée, de l'âge des patients, du bilan radiologique et biologique. Le diagnostic précis est souvent difficile car il y a de nombreux chevauchements et des progressions d'une forme vers une autre.

REFERENCES

- [1] Morice A, Fraitag S, Miquel C, Rose CS, Puget S. Systemic juvenile xanthogranuloma: a case of spontaneous regression of intramedullary spinal cord, cerebral, and cutaneous lesions. *J Neurosurg Pediatr* 2017;29:1-5.
- [2] Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127 2672-81.
- [3] Sandell RF, Carter JM, Folpe AL. Solitary (juvenile) xanthogranuloma: a comprehensive immunohistochemical study emphasizing recently developed markers of histiocytic lineage. *Hum Pathol* 2015;46:1390-7.

Cas N° 03 Sylvie Fraitag

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Renseignements cliniques

Patient de 58 ans présentant depuis 2 ans des placards faits de papules violines des flancs et des cuisses, sans symptomatologie particulière dans un contexte de myélite inflammatoire.

Diagnostic

Mastocytose cutanée

Description histologique

Sous un épiderme d'aspect normal, on observe des capillaires dilatés entourés de quelques cellules inflammatoires mononucléées et de quelques éosinophiles. Il existe des lymphocytes et quelques éléments d'allure histiocytaire ou fibroblastique. L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CD117 marque la majorité des cellules.

Commentaires

Les mastocytes dérivent de la moelle osseuse d'une cellule souche CD34+. Ils mesurent de 8 à 15 μm de diamètre et sont observés **dans la peau normale** en petit nombre autour des vaisseaux du derme superficiel, des follicules pileux et des nerfs. La peau normale contient en moyenne 20 mastocytes / champ x 40. Ce sont le plus souvent des cellules arrondies, centrées par un petit noyau dense sans nucléole visible et comportant un cytoplasme éosinophile abondant. Toutefois ils peuvent prendre des formes ovalaires, fusiformes ou étoilées, et sont alors impossibles à reconnaître d'autres cellules du tissu conjonctif, en particulier des fibroblastes ou des macrophages. Dans ces cas, les colorations par le Giemsa ou le bleu de toluidine afin de mettre en évidence leurs granulations intra-cytoplasmiques sont nécessaires mais de plus en plus souvent remplacées par l'immunohistochimie avec l'anti-CD117 ou l'anti-tryptase. Les mastocytes étant recrutés dans pratiquement tous les **processus inflammatoires et tumoraux**, c'est leur caractère prédominant qui permet de parler de mastocytose.

Les mastocytoses sont caractérisées par une augmentation pathologique du nombre de mastocytes. Il s'agit d'un groupe hétérogène de situations variant en fonction de l'âge de survenue (enfant ou adulte), de la localisation de l'atteinte (cutanée ou systémique), et de l'évolution (indolente ou agressive) [1]. Elles peuvent intéresser un ou plusieurs organes.

Elles apparaissent plus souvent tôt dans l'enfance et dans ce cas, guérissent le plus souvent spontanément à la puberté. Chez l'adulte, elles involuent rarement et sont fréquemment associées à des atteintes systémiques (moelle osseuse, foie, tractus gastro-intestinal, rate et ganglions). La physiopathologie des mastocytoses repose sur l'implication du récepteur tyrosine kinase KIT membranaire, et de ses mutations auto-activatrices, dont la plus fréquente est la D816V [2].

Les mastocytoses cutanées sont les plus fréquentes des mastocytoses, se manifestant sous différents tableaux cliniques. Le signe clinique majeur permettant de les identifier est le « signe de Darier » : la friction d'une lésion induit une turgescence, un érythème et un prurit local.

Les principales présentations cliniques sont les suivantes :

L'urticaire pigmentaire ou mastocytose maculeuse éruptive

Il s'agit de la forme de mastocytose la plus fréquente chez l'enfant ou l'adulte, se manifestant sous la forme de macules ou de papules pigmentées, confluant parfois en plaques. Les lésions peuvent être bulleuses.

A l'histologie, l'infiltrat est d'intensité variable allant de rares cellules dispersées à de gros agrégats. Dans les formes cellulaires, les mastocytes sont plus grands, bien reconnaissables dès l'HE. Mais l'infiltrat est le plus souvent discret, constitué de cellules ovalaires ou fusiformes, volontiers localisées dans le derme superficiel dans une topographie péri-vasculaire et interstitielle. Cet aspect est assez peu spécifique et pour peu que les renseignements cliniques fournis soient insuffisants, on risque de passer à côté du diagnostic. On peut alors s'aider de petits signes indirects qui, bien que non spécifiques, doivent orienter vers une mastocytose à l'HE :

- une hyperpigmentation de la basale épidermique en regard, sans spongiose ni exocytose,

- la présence d'éosinophiles, inconstante toutefois

- une augmentation et une dilatation des vaisseaux dans le derme superficiel

Les colorations spéciales mettent en général en évidence les granulations pourpres caractéristiques dans les cytoplasmes. Toutefois, lorsque les mastocytes sont dégranulés, ces colorations peuvent être négatives. L'immunohistochimie peut alors être d'une grande aide, en particulier le C-Kit, les mastocytes étant les seules cellules du derme exprimant cet

antigène (dans l'épiderme le C-Kit marque les mélanocytes. Ce marquage sert de témoin positif pour vérifier la qualité de la technique).

L'autre grande difficulté est le risque de diagnostic par excès. Des études quantitatives ont montré que le nombre des mastocytes cutanés dans ces lésions de mastocytose était multiplié par 2 à 160 fois la normale. La peau normale peut contenir jusqu'à 20 mastocytes/ champ au fort grossissement (x40) mais de très nombreuses pathologies inflammatoires peuvent augmenter leur nombre. Ce nombre peut parfois être plus élevé en nombre absolu que dans une urticaire pigmentaire. C'est pourquoi il est préférable d'envisager leur nombre relatif plutôt que de les quantifier et de ne poser un diagnostic de certitude que si la majorité des cellules inflammatoires de l'infiltrat est composée de mastocytes. Le diagnostic doit toujours être confronté à la clinique.

Dans les formes bulleuses, le clivage se fait à un niveau variable : parfois sous-corné, intra-épidermique, le plus souvent sous-épidermique. La cavité contient des mastocytes. Le toit est souvent nécrotique et oedémateux.

Forme nodulaire ou tumorale (xanthelasmoïde, mastocytome)

Cette forme se rencontre surtout chez l'enfant, en particulier chez le nouveau-né. Elle représente 10 à 15 % des mastocytoses cutanées. La lésion, violacée ou jaune-chamois, est généralement unique chez le nouveau-né et multiple chez le nourrisson et siège sur le tronc ou les extrémités. La régression spontanée est de règle.

A l'histopathologie on observe une infiltration cellulaire dermique marquée pouvant aussi atteindre la partie superficielle de l'hypoderme. L'infiltrat est monomorphe, composé de cellules volumineuses, ovalaires ou histiocytoïdes parfois tassées les unes contre les autres. Il est souvent associé à des polynucléaires éosinophiles dispersés. Les cellules sont toujours positives avec les colorations usuelles des mastocytes mettant en évidence de très nombreuses granulations rouges intra- et également extra-cytoplasmiques.

Diagnostic différentiel : le diagnostic est en général évident dès l'examen par l'HE car les cellules sont des « caricatures » de mastocytes. Il peut parfois se poser avec un *xanthogranulome juvénile* dans sa forme non xanthomisée ou un *naevus de Spitz achromique*. Les colorations spéciales ou l'immunohistochimie résolvent facilement le problème. Toutefois il ne faut pas se contenter d'un anti-CD68, car il marquerait aussi bien les mastocytes que les macrophages.

Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans est la forme la plus difficile à diagnostiquer. Elle se caractérise par des télangiectasies qui constituent le signe clinique prépondérant dans cette forme rare de mastocytose de l'adulte [3]. Ces télangiectasies sont associées à des maculo-papules et siègent sur le décolleté et le tronc. Le signe de Darier est exceptionnel et la pigmentation très discrète. Le diagnostic clinique est difficile et parfois non évoqué ce qui augmente encore les difficultés du diagnostic histologique.

Les signes, à l'histologie, sont très subtils, représentés par une très discrète augmentation du nombre des mastocytes, d'allure en général fusiforme, autour de vaisseaux dilatés, dans le derme superficiel. Les éosinophiles sont en général absents. Par conséquent il s'agit de la forme dont le diagnostic histologique est le plus difficile, le nombre absolu de mastocytes pouvant être très faible. C'est là que les renseignements cliniques prennent toute leur importance, et que l'on doit y penser systématiquement devant la présence de capillaires dilatés sur une biopsie discrètement inflammatoire du thorax et donc penser à demander une coloration spéciale. Même si les mastocytes sont peu nombreux, dans la mesure où ils représentent la cellule prédominante au sein d'un infiltrat inflammatoire souvent très discret, on peut se permettre d'évoquer le diagnostic.

Points importants à retenir

Les mastocytoses cutanées peuvent être difficiles à diagnostiquer car les mastocytes tumoraux peuvent mimer cytologiquement d'autres cellules, comme des histiocytes ou des fibroblastes et peuvent être très peu nombreux comme dans la forme télangiectasique de la mastocytose.

L'anti-CD117 (Ckit) est très utile, permettant facilement d'identifier les mastocytes dans le derme, même s'ils sont dégranulés.

Le mastocyte étant une cellule souvent recrutée dans les infiltrats inflammatoires, il ne faut pas poser le diagnostic de mastocytose par excès et exiger qu'ils soient majoritaires pour retenir le diagnostic.

REFERENCES

[1] Fraitag-Spinner S. Mastocytoses cutanées. Ann Dermatol Venereol 2007;134:589-92.

[2] Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-15.

[3] Severino M, Chandesris MO, Barete S, Tournier E, Sans B, Laurent C, et al. Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:885-91.

Cas n°04 Isabelle Moulonguet

Cabinet de Dermatopathologie Mathurin, Paris

Renseignements cliniques

Cette patiente de 30 ans consulte pour des lésions érythémateuses, annulaires, bien limitées, asymptomatiques siégeant sur les membres inférieurs. Le diagnostic de granulome annulaire est évoqué et une biopsie est pratiquée.

Diagnostic

Granulome annulaire (GA) dans une forme interstitielle

Description histologique

Sous un épiderme normal, on trouve un infiltrat dermique se dispersant entre les fibres de collagène, composé de cellules histiocytaires à noyau allongé, à cytoplasme éosinophile.

Commentaires

Caractéristiques cliniques générales du GA

Dans les formes classiques de GA, le diagnostic est en règle porté cliniquement, sans que la biopsie soit nécessaire, celle-ci n'étant en général réalisée que dans les formes plus atypiques cliniquement.

1- La forme localisée est la plus fréquente, survenant au cours des 3 premières décennies, avec une prédominance féminine. Il s'agit d'une ou de plusieurs lésions faites de papules fermes, bien limitées, couleur chair, érythémateuses ou violacées, groupées en anneaux. Les lésions siègent préférentiellement sur les faces dorsales et latérales des doigts, sur les dos des mains et des pieds, sur les saillies articulaires des membres, la nuque [1].

2- Autres formes cliniques

- formes profondes, sous-cutanées notamment chez l'enfant, isolées ou associées à des formes papuleuses dans 25% des cas.

- formes disséminées représentant environ 15 % des cas, avec là encore une prédominance féminine mais survenant plutôt dans la tranche d'âge 40-70 ans avec des lésions multiples maculeuses, papuleuses ou même nodulaires du tronc et des membres.

- formes perforantes siégeant surtout sur les extrémités notamment le dos des mains, sous forme de groupe de papules ombiliquées.
- forme en patch, sous forme de macules localisées ou généralisées, érythémateuses ou brunes, à disposition rarement annulaire.

Aspect histologique

On distingue 3 formes histologiques de GA :

1-Le GA interstitiel, le plus fréquent, que nous venons de voir, avec un aspect de « busy dermis » en raison de la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellement histiocytaire et lymphocytaire dispersé entre les fibres de collagène qui sont dissociées par quelques dépôts de mucine visibles au Bleu Alcian. Il n'y a pas de zone de nécrobiose du collagène. Parfois les modifications sont discrètes avec un infiltrat peu dense ; des recoupes avec une coloration par le Bleu Alcian et surtout la confrontation anatomo-clinique seront nécessaires pour arriver au diagnostic.

2-Le GA palissadique avec une ou plusieurs zones de remaniements du collagène d'aspect nécrobiotique renfermant parfois quelques débris nucléaires, entourées par un infiltrat constitué de cellules histiocytaires, de lymphocytes et parfois de quelques polynucléaires dans les dermes superficiel et moyen. Les cellules histiocytaires réalisent une couronne autour de ces remaniements nécrotiques, on peut observer quelques cellules géantes plurinucléées. Il s'y associe un infiltrat péri-vasculaire composé de lymphocytes et de quelques histiocytes d'aspect parfois épithélioïde avec parfois des polynucléaires éosinophiles. Souvent la dégénérescence du collagène n'est pas organisée de manière nodulaire mais touche des fibres de collagène de façon isolée. La coloration par le Bleu Alcian met en évidence des dépôts de mucine plus abondants que dans la forme précédente au sein de ces remaniements du collagène.

3- Beaucoup plus rarement il s'agit d'un *granulome annulaire d'aspect sarcoïdique* avec des cellules histiocytaires et quelques cellules géantes organisées en petits nodules. Le diagnostic est alors difficile avec les autres processus granulomateux, notamment la sarcoïdose mais on retrouve souvent en périphérie de ces images granulomateuses un aspect interstitiel qui permet de retenir le diagnostic de GA.

Autres formes anatomo-cliniques

Dans le granulome annulaire profond, les zones de nécrobiose du collagène sont plus étendues avec une atteinte du derme profond et de l'hypoderme, plus rarement des tissus mous. Dans les formes disséminées, la lésion est plus superficielle, siégeant dans le derme papillaire, souvent sans remaniement nécrotique du collagène. Dans les formes perforantes, il existe une ulcération de l'épiderme communiquant avec le granulome dermique nécrobiotique, bordée par une hyperplasie épidermique variable. Les formes en patch ont un aspect histologique de GA interstitiel.

Diagnostic différentiel

Il se pose avec les lésions comportant un infiltrat à disposition interstitielle ; on étudiera soigneusement le type cellulaire de l'infiltrat (histiocytes, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires, cellules d'allure maligne) et les signes associés (épidermotropisme, dermite d'interface, vascularite etc.).

1-Dermatite interstitielle granulomateuse [2, 3]

La dermatite interstitielle granulomateuse (DIG) est le principal diagnostic différentiel du GA interstitiel.

-Aspect clinique : La DIG est caractérisée cliniquement par des cordons ou des bandes linéaires sous-cutanés (signe de la corde) du tronc et des plaques érythémateuses ou violacées disposées de manière symétrique sur le tronc et les racines des membres.

- Aspect histologique : Dans la DIG, il existe, dans les dermes surtout moyen et profond, parfois l'hypoderme un infiltrat de densité variable. Il est constitué d'histiocytes d'allure épithélioïde CD68+ dispersés dans tout le derme ou formant de petits granulomes. Ils peuvent se disposer, avec quelques polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles à noyau fragmenté, autour d'une petite zone de collagène modifié basophile, réalisant un aspect particulier, rapporté initialement par Winkelman au cours de la maladie de Churg et Strauss et connu sous le nom de granulome extra-vasculaire de Winkelman . Cette image n'est cependant pas spécifique. Il n'y a en général pas de vascularite et les dépôts de mucine sont absents ou rares dans la DIG.

- Association : La DIG survient le plus souvent dans le contexte d'une maladie systémique, en particulier une polyarthrite rhumatoïde ou parfois un lupus érythémateux systémique ou de différentes hémopathies ou cancers solides. Certains cas sont provoqués par des traitements et

il existe une certaine confusion entre ces DIG induites par des médicaments et la DIGR, réaction médicamenteuse interstitielle granulomateuse qui serait une entité séparée pour certains auteurs.

-Il est souvent difficile de faire la distinction entre DIG et GA interstitiel. Dans le GA, les modifications sont focales et non diffuses comme dans la DIG, l'infiltrat est plus superficiel alors qu'il prédomine dans les 2/3 inférieurs du derme et atteint souvent l'hypoderme dans la DIG. Enfin dans le GA interstitiel, les dépôts de mucine sont plus abondants et focaux et les polynucléaires éosinophiles plus rares.

2- *Mycosis fungoïde (MF)*

Le *mycosis fungoïde interstitiel* est une forme histologique de MF, l'aspect clinique n'étant en règle pas différent du MF habituel avec des plaques non infiltrées ou infiltrées, souvent symétriques, parfois des nodules. Un aspect histologique de MF interstitiel peut d'ailleurs se rencontrer chez des patients ayant par ailleurs un aspect de MF classique sur d'autres biopsies. Histologiquement, on observe un infiltrat à prédominance lymphocytaire fait de lymphocytes de petite taille à noyau parfois irrégulier, se dispersant entre les fibres de collagène. Il s'y associe parfois quelques histiocytes. Des dépôts interstitiels de mucine sont possibles. Outre l'infiltrat interstitiel, on observe parfois de manière focale, un infiltrat dermique superficiel avec un certain degré d'épidermotropisme ou de pilotropisme et une minime fibrose du derme superficiel qui seront d'une grande aide au diagnostic. Un aspect proche de celui observé dans la DIG est possible avec des pseudo-rosettes cernées par un espace clair avec une couronne périphérique de lymphocytes. En immunohistochimie, le profil CD3+/CD8+ semble plus fréquent que dans le MF classique. Le CD68 et/ou CD163 retrouvent des histiocytes moins nombreux que les lymphocytes ce qui aide à distinguer ces lésions du GA interstitiel. De même, les cellules observées dans les rosettes sont des lymphocytes CD3 + et non des cellules histiocytaires. Un clone T est souvent retrouvé. Le terme de MF interstitiel devrait être réservé à la description histologique et non à classer le MF. Devant un GA interstitiel, on écartera un MF interstitiel sur le caractère surtout lymphocytaire de l'infiltrat qui comporte souvent quelques atypies, la présence d'un certain degré d'épidermotropisme et d'une discrète fibrose du derme superficiel.

Le *MF granulomateux* [4] est une entité non reconnue par l'EORTC, désignant un aspect histologique comportant un infiltrat granulomateux ; celui-ci est visible dans 6,3% des MF selon une étude. L'aspect clinique n'est pas différent de celui d'un MF classique. Cet aspect

histopathologique granulomateux peut être rencontré dans des MF pilotropes ou secondairement après un traitement (Interféron, Bexarotène). Ces images peuvent précéder, être concomitantes ou suivre un MF classique. Elles sont observées dans des lésions infiltrées ou non et dans les tumeurs de manière un peu plus fréquente. Dans le MF granulomateux, on peut voir des cellules histiocytaires à disposition interstitielle ou de véritables granulomes tuberculoïdes en situation péri-vasculaire ou péri-annexielle, ces cellules étant intimement mêlées aux lymphocytes. L'abondance du granulome est souvent variable d'une lésion à l'autre. Contrairement au GA, il existe une composante dermique superficielle et un certain degré d'épidermotropisme de l'infiltrat, quelques atypies lymphocytaires et une discrète fibrose du derme superficiel. Le diagnostic de ces formes granulomateuses est souvent retardé par rapport au MF classique en raison de la difficulté du diagnostic histologique.

Les relations entre MF interstitiel et MF granulomateux qui peut aussi simuler un granulome annulaire, ne sont pas claires ; il pourrait s'agir des 2 extrémités d'un spectre de la réponse immunitaire de l'hôte au contingent dermique du MF.

3- *La boréliose* due à une infection par *B. burgdorferi*, peut poser, dans ses formes tardives, un problème de diagnostic différentiel avec le GA interstitiel. Il peut s'agir d'un aspect classique d'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) ou de formes intermédiaires entre érythème chronicum migrans et ACA se présentant cliniquement comme des plaques unique ou multiples, érythémateuses, annulaires, prédominant sur le tronc [5, 6]. Sur le plan histopathologique, on trouve dans ces différentes formes un infiltrat dermique de densité variable, à disposition interstitielle. Il est composé de lymphocytes, de plasmocytes, de cellules histiocytaires réalisant parfois des images de pseudo-rosettes autour de zones de collagène remanié avec parfois des dépôts de mucine. L'infiltrat peut aussi comporter des polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles. Parfois les plasmocytes sont absents rendant le diagnostic difficile.

4- *Le scléromyxoedème* est une affection chronique dont la mortalité est élevée, caractérisée cliniquement par une éruption papuleuse diffuse, faite de papules de 2 à 3 mm prédominant sur les mains, les avant-bras, la tête et le cou, la partie supérieure du tronc et les cuisses, associée à une gammopathie monoclonale souvent IgG lambda, sans maladie thyroïdienne, évoluant vers un état sclérodermoïde. Des manifestations viscérales (cardiaques, neurologiques, gastro-intestinales, articulaires et respiratoires) sont fréquentes. Histologiquement, il existe une triade associant dépôts de mucine, fibrose et prolifération

fibroblastique. Dans ¼ des cas, un aspect interstitiel est trouvé simulant un granulome annulaire, avec une prolifération interstitielle diffuse occupant les dermes superficiel et moyen faite de cellules épithélioïdes CD68+ formant des granulomes lâches ou des travées entre les fibres de collagène [7]. Il s'y associe des lymphocytes et quelques cellules géantes plurinucléées disposées autour des vaisseaux ou entre les fibres de collagène. Devant un aspect de GA interstitiel, les données cliniques, l'absence de fibrose et de prolifération fibroblastique permettront d'écarter une forme interstitielle de scléromyxœdème.

5- Métastases cutanées

L'aspect histopathologique des métastases cutanées est très variable : plages ou travées infiltrant le derme, aspect en file indienne, infiltration des capillaires ou des lymphatiques mais aussi aspect interstitiel avec des cellules dispersées entre les fibres de collagène pouvant prêter à confusion avec un granulome annulaire ou une DIG [8]. De telles images simulant un GA interstitiel ont été décrites dans des métastases d'adénocarcinomes mammaires ou d'un carcinome muco-épidermoïde de la parotide, mais aussi dans des hémopathies (leucémies, lymphomes) ou au cours de néoplasies primitives (myxofibrosarcome, sarcome épithélioïde).

6- Morphée

Plus fréquentes chez la femme, les morphées se présentent sous forme de lésions du tronc ou des extrémités, unique ou multiples, indurées à centre ivoirine avec un halo périphérique violacé. Histologiquement, il existe une fibrose de tout le derme avec un aspect bien limité linéaire de la jonction dermo-hypodermique et un infiltrat composé de lymphocytes et de plasmocytes à disposition interstitielle mais aussi péri-vasculaire et péri-annexielle. Si le caractère interstitiel de l'infiltrat peut poser un problème diagnostique avec un GA interstitiel, sa composition lympho-plasmocytaire sans population histiocytaire nette et la fibrose permettront de redresser le diagnostic.

7- La syphilis secondaire

L'aspect classique associe des modifications épidermiques (acanthose, aspect psoriasiforme, dermite d'interface), une turgescence endothéliale et un infiltrat dermique composé de plasmocytes, d'histiocytes, de lymphocytes, de polynucléaires, avec un aspect volontiers granulomateux dans les lésions de plus de 2 mois. Rarement l'infiltrat prend un aspect interstitiel pouvant prêter à confusion avec un granulome annulaire [10]; la présence de

plasmocytes et surtout les données immuno-histochimiques avec positivité de l'anticorps anti-tréponème permettront de redresser le diagnostic.

Etiologie

Elle est mal connue. Divers facteurs ont été mis en cause : un traumatisme, des piqures d'insecte, une exposition solaire, certains médicaments. Des formes familiales sont rapportées. Les rapports du GA avec le diabète, notamment dans les formes disséminées, restent controversés, sans que l'on sache s'il s'agit d'une association de 2 affections fréquentes ou d'un lien véritable. De même des associations entre GA et affections thyroïdiennes notamment thyroïdite auto-immune, hyperlipidémies, hémopathies malignes et HIV sont décrites.

Evolution

Dans 50 % des cas les lésions de GA ont tendance à disparaître spontanément dans les 2 ans, parfois après biopsie mais récidivent dans 40% des cas souvent dans les mêmes sites. Le pronostic de cette affection bénigne est excellent, en dehors d'une éventuelle gêne esthétique.

Points importants à retenir

Le GA interstitiel est une forme histologique fréquente de GA, caractérisée par un infiltrat dermique essentiellement histiocytaire et lymphocytaire se dispersant entre les fibres de collagène sans nette nécrobiose de celles-ci. Quelques dépôts de mucine sont visibles au Bleu Alcian. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la dermatose granulomateuse interstitielle, affection survenant le plus souvent dans le contexte d'une maladie systémique. Il peut aussi se poser avec une forme interstitielle de mycosis fongoïde ou une forme tardive de borréliose, plus rarement avec un scléromyxoedème, une morphée, une métastase cutanée ou une syphilis.

REFERENCES

- [1] Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. J Am Acad Dermatol 2016;75:457-65.
- [2] Coutinho I, Pereira N, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Interstitial Granulomatous

Dermatitis: A Clinicopathological Study. *Am J Dermatopathol* 2015;37:614-9.

[3] Peroni A, Colato C, Schena D, Gisondi P, Girolomoni G. Interstitial granulomatous dermatitis: a distinct entity with characteristic histological and clinical pattern. *Br J Dermatol* 2012;166:775-83.

[4] Reggiani C, Massone C, Fink-Puches R, Cota C, Cerroni L. Interstitial Mycosis Fungoides: A Clinicopathologic Study of 21 Patients. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1360-7.

[5] Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goertler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA *J Am Acad Dermatol* 2003;48:376-84.

[6] Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction(PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:685-92.

[7] Rongioletti F, Merlo G, Carli C, Cribier B, Metze D, Calonje E, et al. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: A study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1194-200.

[8] Hartman RI, Chu EY, Acker SM, James WD, Elenitsas R, Kovarik CL. Cutaneous metastases from visceral malignancies mimicking interstitial granulomatous processes : a report of 3 cases. *Am J Dermatopathol* 2013;35:601-5.

[9] Su LD, Kim YH, LeBoit PE, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol* 2002;29:135-41.

[10] Sezer E, Luzar B, Calonje E. Secondary syphilis with an interstitial granuloma annulare-like histopathologic pattern. *J Cutan Pathol* 2011;38:439-42.

Cas N°05 Laurence Lamant

IUC Toulouse Oncopole, Toulouse

Renseignements cliniques

Homme de 68 ans. Lésion papulonodulaire de 5 cm du dos apparue récemment.

Diagnostic

Tumeur blastique à cellules plasmocytoïdes dendritiques (pDC)

Description histologique

Sous un épiderme non modifié, on observe une infiltration d'architecture diffuse de tout le derme par des cellules d'allure monotone de taille moyenne. Elles ont un cytoplasme modérément abondant, des noyaux ovoïdes à chromatine fine, avec un ou plusieurs petits nucléoles. Des mitoses sont observées. Absence de nécrose, absence d'angiocentrisme.

Commentaire

La tumeur blastique à cellules plasmocytoïdes dendritiques est une tumeur rare, successivement appelée : lymphome à cellules NK blastiques, leucémie agranuleuse CD4+, tumeur hématodermique CD4+ CD56+ [1, 2]. On sait aujourd'hui qu'elle dérive de cellules plasmocytoïdes dendritiques normales, décrites par Lennert en 1958 dans les ganglions. Les cellules plasmocytoïdes dendritiques circulantes se caractérisent par leur capacité à produire de grandes quantités d'interféron de type I (α et β) et à se différencier en cellule présentatrice d'antigènes en réponse à divers stimuli [3]. Ces cellules vont donc se diriger vers des tissus comme la peau et les organes lymphoïdes dans diverses conditions (auto-immunité, tumeur, infection virale) pour jouer un rôle dans la réponse immunitaire adaptative mais aussi un rôle d'effecteur via le relargage de molécules cytotoxiques comme le granzyme B. Ces cellules peuvent s'accumuler dans les tissus dans des conditions pathologiques telles que le lupus érythémateux, la lymphadénite de Kikuchi, la maladie de Castelman mais elles peuvent aussi se transformer et donner deux pathologies différentes selon le stade de maturation [4]. La première prolifération est dite mature, elle est associée à une tumeur myéloïde (leucémie myélomonocytaire chronique, leucémie aigüe myéloïde, myélodysplasie). Elle exprime les marqueurs de la contrepartie normale, est CD56 négative avec un faible index de prolifération. Son pronostic est celui de la tumeur myéloïde associée. La seconde est

immature, dite « blastique », dérivée des précurseurs CD4+ CD56+ (notre cas) et seule cette 2nde tumeur sera ensuite discutée.

La **présentation clinique** est soit « bruyante » avec phase leucémique et dissémination systémique d'emblée, soit plus souvent « dermatologique » (près de 90% des cas), caractérisée par un début indolent dominé par l'atteinte cutanée, suivie d'une dissémination systémique (5). Les lésions, unique ou multiples, peuvent se rencontrer sur tout le tégument et sont soit des macules, soit des nodules, érythémateux à violacés, allant de quelques mm à plusieurs cm. La présentation clinique de la maladie est cutanée pure dans 50% des cas suivie d'une atteinte ganglionnaire, splénique, hépatique. La moelle osseuse est envahie dans 50 à 90% des cas. De très rares cas d'association avec une tumeur myéloïde ont été décrits (6%) [4].

Il existe un sex ratio de 3 hommes atteints pour 1 femme. Cette pathologie est le plus souvent observée chez l'adulte (6^o-7^o décennie) mais des cas pédiatriques sont également rapportés.

Les **aspects microscopiques** correspondent à une infiltration d'allure monotone du derme, voire de l'hypoderme. Les cellules sont de taille moyenne, avec un cytoplasme éosinophile peu abondant. Les noyaux sont peu nucléolés, à chromatine fine, évoquant des myéloblastes ou des lymphoblastes. Ils sont souvent irréguliers et peuvent sur une préparation histologique non optimale être pris pour des centrocytes.

Le diagnostic nécessite un **immunophénotypage** large basé sur l'expression de marqueurs des cellules plasmocytoïdes dendritiques normales dont ces lésions dérivent : CD4, CD123 (récepteur à l'IL3), CD303/BDCA2 (Blood Dendritic Cell Antigen 2), TCL1 (T-Cell Leukemia/lymphoma 1), et l'absence d'expression des marqueurs lymphoïdes B, T/NK et myélomonocytaires [1, 4]. Ces cellules perdent en général le CD68 mais acquièrent l'expression de CD56, de la TdT dans 30% des cas, de CD33 ainsi que de marqueurs « T » comme CD7, plus rarement CD2, CD3 cytoplasmique et CD5, ce qui peut parfois faire errer le diagnostic (cf tableau ci-dessous). On considère que le phénotype minimal pour affirmer le diagnostic est basé sur une expression de 4 marqueurs parmi les suivants : CD4, CD56, CD123, TCL1 et CD303. L'index de prolifération est variable et pourrait avoir une valeur pronostique.

Marqueurs exprimés par la tumeur blastique à cellules plasmocytoïdes dendritiques comparés à ceux exprimés par les cellules normales (d'après Facchetti et al, Mod Pathol 2016) :

	Tumeur blastique à cellules plasmocytoïdes dendritiques
<i>Expression similaire aux cellules plasmocytoïdes dendritiques normales</i>	CD43, HLA-DR, CD45RA, CD4, CD123, CD303, CD304, TCL1
<i>Perte d'expression comparée aux cellules plasmocytoïdes dendritiques normales</i>	CD68 (négatif ou dot paranucléaire) CLA (négatif ou dot paranucléaire) Granzyme B (négatif)
<i>Expression de novo</i>	<i>Fréquentes</i> : CD56, CD7, CD33, TdT (30%)
	<i>Occasionnelles</i> : CD2, CD3, CD5, CD13, CD10, CD38, CD117, MUM1/IRF4, BCL2, BCL6, PS100

Sur la base de la morphologie seule, les **diagnostics différentiels** sont représentés par le *lymphome B centrofolliculaire* (aspect parfois centrocyte-like), rapidement exclu par l'immunohistochimie (CD20-) mais surtout une localisation cutanée de *leucémie aigüe myélomonocytaire ou lymphoblastique* [4, 5]. Le phénotype permet en général de redresser le diagnostic. Cependant, il faut savoir que certaines leucémies myéloïdes aigües peuvent co-exprimer CD4 et CD56 et exprimer CD123 (plus rarement, TCL1). Il faudra donc s'aider de marqueurs myélocytaires comme MPO, monocytaires (lysozyme), mais aussi des marqueurs B (CD19, PAX5) et T pour éliminer une leucémie lymphoblastique, car la TdT est parfois exprimée dans ces tumeurs blastiques à pDC. En revanche, l'expression de CD303 est quasiment pathognomonique de la tumeur blastique à pDC. Le problème d'un lymphome T NOS avec pertes antigéniques T (seul CD4 est positif) peut parfois se poser. La positivité pour CD56 peut éventuellement faire évoquer un lymphome T/NK de type nasal mais ce lymphome est EBV positif contrairement aux tumeurs blastiques à pDC.

Des **anomalies moléculaires** récurrentes ont récemment été rapportées, comme des délétions de *CDKN2A*, des mutations de *TET2*, *ASXL1*, *NPM1* et des gènes de la famille *RAS* [6]. Leur profil d'expression génique en fait une entité à part des leucémies aigües myéloïdes et lymphoïdes et suggère que la voie NK- κ B serait une cible thérapeutique intéressante [7].

Même si cette tumeur peut au diagnostic se présenter sur un mode indolent, *l'évolution* est péjorative avec une médiane de survie globale allant de 9 à 20 mois selon les séries rapportées [8]. Du fait de sa rareté, son traitement n'est pas standardisé mais il semble qu'un traitement d'induction de type leucémie aigue lymphoblastique donne de meilleurs résultats qu'un traitement de type leucémie aigüe myéloïde [4].

Points importants à retenir

Tumeur d'une grande hétérogénéité clinique et phénotypique avec expression aberrante possible de marqueurs d'autres lignées hématopoïétiques, rendant son diagnostic parfois difficile.

Le diagnostic repose sur une combinaison de marqueurs visant à exclure une leucémie aigüe myéloïde ou lymphoblastique. Parmi les marqueurs des pDC, le plus spécifique est le CD303.

REFERENCES

- [1] Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, Couillault G, De Muret A, Maliszewski CR, et al. Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002;26:852-62.
- [2] Facchetti F, Jones D, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *In*: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. WHO classification of tumors of Haematopoietic and lymphoid tissues. Genève: World Health Organization, 2008.
- [3] Mathan T, Figdor C, Buschow S. Human plasmacytoid dendritic cells: from molecules to intercellular communication network. *Front Immunol* 2013;4:1-16.
- [4] Facchetti F, Cigognetti M, Fisogni S, Rossi G, Lonardi S, Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Mod Pathol* 2016;29:98-111.
- [5] Vitte F, Fabiani B, Bénét C, Dalac S, Balme B, Delattre C, Vergier B, Beylot-Barry M, Vignon-Pennamen D, Ortonne N, Algros MP, Carlotti A, Samalère D, Frouin E, Levy A, Laroche L, Theate I, Monnier F, Mugneret F, Petrella T. Specific skin lesions in chronic

myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1302-16.

[6] Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, Gomez-Lopez G, Salgado RN, Talavera-Casanas JG et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia* 2014;28:823-9.

[7] Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, Tripodo C, Righi S, Laginestra MA, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- κ B pathway inhibition. *Leukemia* 2014;28:1606-16.

[8] Julia F, Dalle S, Duru G, Balme B, Vergier B, Ortonne N, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol* 2014;38:673-80.

Cas N°06 Laurence Lamant

IUC Toulouse Oncopole, Toulouse

Renseignements cliniques

Homme de 56 ans. Lésion papulonodulaire préthoracique droite de développement progressif depuis 2 ans, mesurant 6 x 4 cm au moment de la biopsie. Pas d'antécédent notable hormis une hypertension artérielle. Pas d'adénopathie, pas d'hépatosplénomégalie.

Diagnostic

Maladie de Destombes-Rosai-Dorfman (MDRD) dans sa forme cutanée pure. En effet, le bilan ultérieur a montré l'absence d'adénopathie périphérique, d'hépatosplénomégalie et d'atteinte médullaire.

Description histologique

Sous un épiderme non modifié, on observe, dès le faible grandissement, une lésion dermique nodulaire, polymorphe, constituée de grandes cellules à cytoplasme abondant et de lymphocytes. Les grandes cellules sont tantôt disposées en nappes, tantôt plus intimement mêlées aux autres cellules. Elles ont un cytoplasme faiblement éosinophile, au sein duquel on note souvent la présence de petits lymphocytes, plasmocytes et plus rarement d'hématies, parfois entourés d'un halo clair. Ces aspects correspondent à une empéripolèse, définie par le fait que les cellules absorbées sont intactes. Les noyaux de ces grands histiocytes ne sont ni chiffonnés ni réniformes, mais ovoïdes. L'autre composante cellulaire est lymphocytaire et plasmocytaire, sans contingent notable à polynucléaires, hormis en superficie où quelques éosinophiles sont observés. Pas de lésion vasculaire. Pas de fibrose notable. On ne distingue pas d'agent pathogène sur l'H&E, ni sur les colorations réalisées du PAS et du Ziehl.

Commentaire

La maladie de Destombes-Rosai-Dorfman, initialement décrite dans les ganglions sous le terme d'histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive, se présente classiquement comme une polyadénopathie, souvent cervicale, fébrile. Elle peut cependant atteindre d'autres organes (40% des cas), dont la peau. Les cas d'atteintes purement cutanées sont rares. Aucune différence n'est rapportée entre MDRD purement cutanée et MDRD avec atteinte cutanée, suggérant qu'il s'agit bien de la même « entité » [1].

Compte-tenu de la rareté de ces lésions, leur *description clinique* est polymorphe mais dans les petites séries rapportées, se dégage une sémiologie commune : papulo-nodules érythémato-orangés à violacés, pouvant confluer en plaques, avec parfois des lésions satellites. Il s'agit de lésions souvent multiples, plus particulièrement situées au visage ou sur le haut du corps [2, 3]. La multiplicité des lésions, la tendance à la régression puis à la récurrence sont rapportées mais rarement évocatrices à elles seules du diagnostic. Les diagnostics cliniques évoqués sont le plus souvent : sarcoïdose, rosacée, acné, infections variées. C'est la biopsie qui rectifie le diagnostic même s'il est souvent initialement erroné, avec un retard au diagnostic dans certaines séries allant jusqu'à 5 ans [2]. Outre la rareté de ces lésions, ces errements diagnostiques sont également dus à la variation des aspects histopathologiques en fonction du moment où est pratiquée la biopsie. Dans leur étude, Wang et collaborateurs ont pu étudier plusieurs biopsies itératives chez un même patient: les lésions précoces sont riches en neutrophiles, alors que les lésions plus anciennes sont plus fibreuses et l'empériolèse moins prononcée [4].

Dans la forme cutanée pure, les patients n'ont aucun symptôme associé, ni anomalie biologique (contrairement au syndrome inflammatoire biologique observé dans les cas systémiques).

Les *aspects microscopiques* classiques sont l'empériolèse qui est la marque de la MDRD mais n'est absolument pas pathognomonique. Dans la MDRD, ce sont les histiocytes qui renferment lymphocytes et plasmocytes mais ce phénomène peut aussi être observé dans des mégacaryocytes ou des cellules tumorales. Il se distingue de la phagocytose par le fait que les cellules dans le cytoplasme des histiocytes ne sont pas détruites par les lysosomes mais intactes. Ces grands histiocytes peuvent être dispersés donnant un aspect de « ciel étoilé » ou regroupés en amas. Kong et collaborateurs rapportent la présence constante dans leur série (25 patients) de plasmocytes matures en nids autour des vaisseaux [5]. La présence de grands histiocytes en situation intralymphatique est plus rarement rapportée mais serait une bonne aide diagnostique [2, 5, 6]. On peut également rencontrer des histiocytes xanthomisés, des éosinophiles, des neutrophiles. Dans de rares cas, des cellules atypiques Reed-Sternberg-like, fortement nucléolées, sont décrites alors que les grands histiocytes dans la MDRD sont habituellement peu nucléolés [5, 7]. Dans ces cas, avant immunohistochimie, un lymphome de Hodgkin ou un sarcome histiocytaire peuvent être discutés.

La lésion est dermique pure ou dermo-hypodermique, tantôt d'architecture nodulaire, tantôt diffuse. L'épiderme est respecté. La fibrose peut être marquée, dans les lésions anciennes notamment [4].

Le diagnostic devient plus facile dans les cas où les cellules caractéristiques sont rares, si on a pensé à demander un **immunomarquage** PS100 puisque ces grands histiocytes sont PS100 positifs [1]. En effet, hormis les histiocytoses malignes et les histiocytoses langerhansiennes, on observe des histiocytes PS100+ capables d'empéripolèse, seulement dans le très rare syndrome H, dans un contexte clinique très différent et dans certains cas de XGJ [8]. Cet immunomarquage aide parfois à mettre mieux en évidence l'empéripolèse. Dans la MDRD, les grands histiocytes sont également CD68+ CD163+ et ces marqueurs soulignent souvent la présence d'histiocytes de plus petite taille [4]. Aucune positivité pour CD1a, ni CD207 (Langérine) n'est observée [8]. Enfin, on ne retrouve pas de positivité pour l'anticorps reconnaissant la protéine BRAF mutée en V600E [8].

Ce phénotype est donc d'une grande aide pour le **diagnostic différentiel**. En effet, les grands histiocytes peuvent faire évoquer un *réticulohistiocytome* mais les cytoplasmes sont en verre dépoli, les cellules en général PS100 négatives. Les *xanthogranulomes juvéniles* et lésions apparentées sont classiquement négatifs pour la PS100 ou positifs de façon très focale. De plus, ils sont FXIII positifs, contrairement à la MDRD. Dans le cadre des tumeurs PS100+, on peut discuter une *histiocytose langerhansienne* mais les cellules tumorales ont des aspects différents avec des noyaux incisurés, l'empéripolèse n'est pas classique et les marqueurs langerhansiens CD1a, CD207 sont positifs. Le *sarcome histiocyttaire* qui peut exprimer faiblement et de façon focale la PS100 est plus atypique et mitotique. Du fait du contingent plasmocytaire, peuvent être évoqués *pseudotumeur inflammatoire ou lymphome B* [2]. Il faut ici rappeler que l'on peut observer un nombre élevé de plasmocytes IgG4 dans la MDRD avec un ratio IgG4/IgG>40% et un nombre de cellules IgG4>200/grand champ mais la question reste encore de savoir si ces lésions entrent ou pas dans le champ des maladies à IgG4 [9]. Dans la *tumeur à cellules granuleuses* PS100+, le cytoplasme des cellules est éosinophile et granuleux, positif pour le PAS.

On ne connaît pas la **pathogénie** de la *MDRD sporadique* même si l'hypothèse infectieuse a longtemps été suspectée (salmonellose, EBV, HHV6, HHV8, parvovirus B19) [6].

On peut retrouver des signes histologiques de MDRD dans une *maladie génétique* appelée le H syndrome (Hyperpigmentation, Hypertrichose, Hépatosplénomégalie, Hypogonadisme,

Hyperglycémie, perte auditive (Hearing loss), anomalies cardiaques (Heart) et petite taille (low Height) : les lésions cutanées (plaques avec hypertrichose) correspondent à des lésions lymphohistiocytaires dans lesquelles les histiocytes sont parfois PS100+ et peuvent montrer une empéripolèse. Ce syndrome est dû à une mutation du gène *SLC29A3* et des signes de MDRD sont également observés dans les ganglions chez 20% des patients et la sphère ORL [8]. Les ganglions de certains patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns dus à des mutations du gène codant pour FAS (CD95) montrent également des aspects de MDRD [8]. Enfin, outre la discussion sur ses relations avec la maladie à IgG4, des aspects de MDRD ont été observés chez des patients porteurs de *maladies auto-immunes* (lupus érythémateux systémique, anémie hémolytique auto-immune...), ce qui peut suggérer que la MDRD n'est pas une réelle entité mais un mode d'expression histologique de différentes maladies [8].

En termes *d'évolution*, il s'agit d'une lésion bénigne qui peut régresser spontanément mais également récidiver. Si la lésion n'est pas gênante, une abstention thérapeutique peut se discuter. Dans le cas contraire, on peut proposer en fonction de la taille de la lésion, une chirurgie ou une radiothérapie. Concernant notre patient, devant l'apparition de nouveaux nodules latéro-cervicaux et d'un nodule malaire, un traitement par methotrexate a été débuté.

Points importants à retenir

Maladie rare et bénigne, dans sa forme cutanée pure, dont le diagnostic peut être retardé par des aspects atypiques selon la phase à laquelle la biopsie est réalisée. Les signes cardinaux sont une composante plasmocytaire constante et la présence de grands histiocytes PS100+ avec empéripolèse, qui, bien que non pathognomonique, oriente le diagnostic.

REFERENCES

- [1] Chu P, Leboit P. Histologic features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): study of cases both with and without systemic involvement. J Cut Pathol 1992;19:201-6.
- [2] Vuong V, Moulouguet I, Cordoliani F, Crickx B, Bezier M, Vignon-Pennamen MD, et al. Cutaneous revelation of Rosai-Dorfman disease: 7 cases. Ann Dermatol Venereol 2013;140:83-90.

- [3] Gameiro A, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Histological variability and the importance of clinicopathological correlation in cutaneous Rosai-Dorfman disease. *An Bras Dermatol* 2016;91:634-7.
- [4] Wang KH, Chen WY, Liu HN, Huang CC, Lee WR, Hu CH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological profiles, spectrum and evolution of 21 lesions in six patients. *Br J Dermatol* 2006;154:277-86.
- [5] Kong YY, Kong JC, Shi DR, Lu HF, Zhu XZ, Wang J, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a clinical and histopathologic study of 25 cases in China. *Am J Surg Pathol* 2007;31:341-50.
- [6] Ortonne N, Fillet AM, Kosuge H, Bagot M, Frances C, Wechsler J. Cutaneous Destombes-Rosai-Dorfman disease: absence of detection of HHV-6 and HHV-8 in skin. *J Cutan Pathol* 2002;29:113-8.
- [7] Martinez-Ciarpaglini C, Saus C, Rojas-Ferrer N, Terrádez L, Serra M, Botella-Estrada R, et al. Pleomorphic cutaneous Rosai–Dorfman disease. *Histopathology* 2017;70:670-2.
- [8] Emile JF, Ablu O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672-81
- [9] Menon MP, Evbuomwan MO, Rosai J, Jaffe ES, Pittaluga S. A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease? *Histopathology* 2014;64:455-9.

Cas N°7 Agnès Carlotti

Hôpital Cochin, Paris

Renseignements cliniques

Femme d'origine Ivoirienne de 29 ans. Depuis 2 ans névralgies C8-D1 droites, hypoesthésie, éruption de nodules cutanés et sous-cutanés multiples

Diagnostic

Lèpre dans une forme lépromateuse

Description histologique

Epiderme irrégulièrement acanthosique, parakératosique. Œdème du derme papillaire. Présence dans le derme d'un infiltrat à renforcement périvasculaire, confluent en nappes. Les capillaires sont ectasiques. L'infiltrat est polymorphe, riche en histiocytes à cytoplasme éosinophile pâle, épithélioïdes ou fusiformes, mêlés à des plasmocytes, des lymphocytes et quelques polynucléaires neutrophiles, sans image de vascularite.

PS100 est faiblement positif. La coloration de Ziehl montre la présence de très nombreux bacilles regroupés en amas (globi) conduisant au diagnostic de lèpre dans une forme lépromateuse.

Commentaires

Diagnostic différentiel

Non infectieux : Histiocytose de Destombes-Rosai-Dorfmann (tableau clinique, cf cas N°06).

Infectieux : voir ci-dessous.

Erythème noueux lépreux : absence de vascularite, aspect clinique.

Un certain nombre de pathologies peuvent conduire à l'accumulation réactionnelle d'histiocytes à cytoplasme pâle ou spumeux. [1] Cette accumulation est liée à la fonction macrophagique des histiocytes qui peuvent soit stocker du matériel exogène (maladie de surcharge), soit des germes vivants (lèpre, mycobactérie atypique), soit des débris de germe (malakoplakie). Cette accumulation peut survenir soit par dysfonction de l'activité macrophagique innée (maladies métaboliques) soit par dysfonction acquise par diminution des défenses immunitaires, soit du fait de la virulence particulière des agents infectieux.

1- Infections à mycobactéries

Après leur introduction dans l'organisme, les mycobactéries sont généralement phagocytées par des macrophages. Ceux-ci produisent alors de l'interleukine 12 (IL-12) qui agit sur les lymphocytes en induisant une production d'interféron gamma (IFN γ). En présence d'IFN γ , les macrophages peuvent former des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. Le bon fonctionnement de la voie de l'IFN γ est indispensable pour la formation de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. En son absence, les mycobactéries phagocytées par les macrophages prolifèrent dans leur cytoplasme, aboutissant à des lésions de type lépromateuses, c'est-à-dire des plages diffuses d'histiocytes contenant de très nombreux bacilles acido-alcool-résistants intra-cellulaires. Des déficits électifs en IL-12, récepteur de l'IL-12 ou récepteurs de l'IFN gamma sont à l'origine de susceptibilités innées aux infections mycobactériennes.

De même les traitements anti TNF α empêchent la formation de granulomes et entraînent l'accumulation d'histiocytes bourrés de germes

a- **La lèpre** est une infection chronique due à *Mycobacterium leprae*, germe strictement intracellulaire, qui touche essentiellement la peau, la muqueuse nasale et les nerfs périphériques. Un infiltrat histiocytaire soit diffus soit plus organisé en granulomes est un des signes majeurs de l'infection à *Mycobacterium leprae*.

La lèpre touche essentiellement les pays tropicaux. L'Inde, le Brésil et l'Indonésie totalisent 81% des nouveaux cas de lèpre dans le monde. En 2008 une nouvelle espèce de mycobactérie, *Mycobacterium lepromatosis* a été isolée chez deux patients mexicains et responsable de la lèpre de type Lucio. Le tableau clinique et l'aspect histologique des lésions cutanées de la lèpre varient suivant l'immunité cellulaire de l'hôte contre *M Leprae*.

Le diagnostic de lèpre et sa classification pour la prise en charge thérapeutique nécessite de connaître l'anamnèse (séjour en pays d'endémie, contact avec des malades), le nombre, la distribution, le type de lésions, la présence de zones anesthésiques, et les éventuels traitements antérieurs.

Différentes classifications ont été proposées. La classification de Ridley et Jopling distingue 5 grands types de tableaux anatomo-cliniques.

A une extrémité du spectre les patients n'ont pas d'immunité cellulaire spécifique. La lèpre lépromateuse (forme polaire LL) riche en bacilles, correspond à une maladie systémique avec une atteinte prédominante de la peau, multiples macules, infiltration et nodules à contours flous pouvant réaliser un faciès léonin, des ulcérations muqueuses et une atteinte sensitivo-motrice des nerfs. Elle peut s'associer à des signes viscéraux : orchite, adénomégalie, atteinte oculaire, hépatosplénomégalie. Il existe des titres élevés d'anticorps vis à vis du PGL-1 (anti phenolic glycolipid et des antigènes spécifiques de *M Leprae* [1]. Sur le plan histologique, cette forme est caractérisée par la présence d'un infiltrat essentiellement histiocytaire, fait d'histiocytes pâles ou vacuolisés (cellules de Virchow) riches en amas de bacilles (globi à la coloration de Ziehl-Neelsen) [2]. Les bacilles peuvent être retrouvés en outre dans les glandes sudorales, les nerfs, les cellules de Schwann et les cellules endothéliales. Il y a peu de lymphocytes T et pas de granulome. Ces histiocytes peuvent être PS100 positifs.

A l'autre extrémité du spectre, on retrouve la forme tuberculoïde (forme polaire TT). Ces patients ont une bonne réponse immunitaire cellulaire qui limite la maladie à quelques plaques infiltrées asymétriques, des taches dépigmentées anesthésiques associées à une hypertrophie de quelques nerfs, pouvant s'accompagner d'ulcères et de mutilations. Sur le plan histologique la forme tuberculoïde est caractérisée par une réaction granulomateuse, sans nécrose. Les lésions sont infiltrées par des lymphocytes T sécrétant de l'interféron gamma entraînant la formation des granulomes fait d'histiocytes épithélioïdes avec de nombreuses cellules de Langhans autour des nerfs dermiques. La forte immunité cellulaire est confirmée par le test cutané positif aux préparations solubles de *M Leprae* (réaction de Mitsuda). La coloration de Ziehl est habituellement négative.

Entre ces deux formes, en fonction de l'immunité du patient on retrouve, la forme sub-polaire borderline tuberculoïde (BT) borderline lépromateuse (BL), et lèpre borderline (BB), dont l'aspect histologique se rapproche de l'une ou de l'autre des formes polaires. Ces formes borderlines sont cliniquement instables. La forme indéterminée correspond à une forme de début de la maladie. Dans la lèpre histiocytoïde, les lésions cutanées nodulaires sont essentiellement faite de faisceaux de cellules fusiformes, qui peuvent faire discuter une tumeur fibro-histiocytaire, si ce n'est la présence d'une multitude de bacilles à la coloration de Ziehl. Après coloration de Ziehl-Neelsen on évalue un index bacillaire (échelle de Ridley) qui exprime par une échelle de 1 à 6 la quantité de bacilles (1 :1 à 10 bacilles pour 100 champs microscopiques, 6 : plus de 1000 bacilles par champ microscopique), un index morphologique (pourcentage de bacilles intacts), la disposition des bacilles isolés ou en globi.

Afin de faciliter le diagnostic et le traitement de la lèpre, l'OMS en 1982 a séparé les formes pauci-bacillaires (TT, BT et indéterminé) et multi-bacillaires (BB, BL, LL) et cliniquement les formes comprenant une à 5 lésions (PB) et les formes à plus de 5 lésions (MB). Le frottis cutané des lésions permet d'évaluer la charge bactérienne (généralement faible ou nulle dans la lèpre tuberculoïde et toujours importante dans la lèpre lépromateuse). La PCR M Leprae 16s RNA est positive dans 90% des formes lépromateuses et 10 à 25% des formes tuberculoïdes.

b- Les infections à mycobactéries atypiques

L'infection cutanée à mycobactérie atypique est rare, le plus souvent à mycobactéries de croissance rapide, *Mycobacterium Fortuitum*, *M. marinum*, *M. Chelonae*, *M. kansasii*, *M. Haemophilum* et plus rarement par le complexe MAC. Elles surviennent plus volontiers chez des patients immunodéprimés ou âgés. Chez les patients immunocompétents, les infections sont plutôt secondaires aux plaies traumatiques ou chirurgicales, aux injections ou encore à l'épilation. L'aspect clinique est variable, dermatoses eczématiformes, éruptions maculo-papuleuses, nodules, plaques, prurigos, abcès ou ulcères, existant depuis quelques semaines à quelques années. Chez les immunodéprimés, les infections sont parfois disséminées. L'aspect histologique [3], est aussi très varié : foyer de suppuration abcédé, panniculite, folliculite nécrosante, inflammation caséo-folliculaire, infiltration histiocytaire diffuse pouvant comporter des cellules de Langhans, granulome sarcoïdosique, pseudo-nodules rhumatoïdes, réactions granulomateuses suppurées, remaniements inflammatoire aigu, subaigu ou chroniques non spécifiques ou vascularites.

L'acanthose ou une réaction pseudo-épithéliomateuse sont surtout observées avec le *M. marinum*. Le diagnostic peut être d'autant plus difficile qu'une réaction à corps étranger peut être associée. La réaction granulomateuse est plus fréquente chez les patients immunocompétents. Chez les patients immunodéprimés, les infiltrats sont volontiers plus profonds atteignant les tissus mous sous-cutanés, plus diffus et plus souvent abcédés et la formation de granulome est moins fréquente.

Rarement en cas d'immunodépression profonde, les infections à mycobactéries atypiques se présentent sous forme d'une inflammation tumorale à cellules fusiformes ressemblant à la réaction "histoïde " de la lèpre, surtout chez immunodéprimés. Les cellules fusiformes forment des faisceaux, des plages, avec une disposition parfois storiforme ; des cellules parfois très atypiques et une prolifération vasculaire proéminente peuvent être observées. Les

cellules d'aspect fusiforme sont une forme particulière de macrophages riches en BAAR. Le diagnostic différentiel avec un sarcome peut se poser, ce d'autant plus que des immunomarquages positifs pour la desmine, les cytokératines ont été décrits, pouvant égarer le diagnostic. La présence d'autres cellules inflammatoires telles que des polynucléaires neutrophiles, ou de foyers microgranulomateux même mal délimités permet de redresser le diagnostic à l'aide des colorations complémentaires mettant en évidence les BAAR.

M Bovis atténué injecté lors de la vaccination par le BCG ou instillé chez les patients porteurs de carcinome vésical peut être responsable de lésions infectieuses locales ou disséminées en particulier chez les immunodéprimés ; chez les patients immunocompétents les lésions sont habituellement locales et peuvent disséminer aux ganglions de drainage et sur le plan histologique réalisent des lésions granulomateuses épithélioïdes avec cellules géantes et de petits foyers de nécrose ; chez l'immunodéprimé et en particulier sur les terrain d'immunodéficit congénital l'image est celle d'un infiltrat essentiellement histiocytaire, fait de cellules à vaste cytoplasme bourré de bacilles à la coloration de Ziehl, mêlés à des polynucléaires neutrophiles. Le diagnostic peut être confirmé par PCR.

2- *Maladie de Whipple*

La maladie de Whipple (MW) [4] est une maladie rare due à la bactérie *Tropheryma whipplei*. Longtemps considérée comme une maladie essentiellement intestinale à l'origine d'une malabsorption c'est une affection multiviscérale qui survient chez des sujets atteints de déficits spécifiques et subtils de l'immunité cellulaire. Diarrhée, fièvre, arthralgies constitue la triade la plus spécifique, mais la symptomatologie au début est souvent dissociée et trompeuse. L'évolution spontanée de la maladie est longue, marquée par des épisodes de rémission et de rechutes, évoluant jusqu'à la mort en absence de traitement antibiotique. La manifestation cutanée la plus fréquente est la mélanodermie, présente chez 60% des patients en phase tardive. Les autres manifestations cutanées décrites sont hyperkeratose, œdème, pétéchies et purpura. Après le début du traitement antibiotique peuvent survenir des nodules douloureux érythémateux qui correspondent à une manifestation du syndrome de reconstitution immune.

Le diagnostic de MW reposait classiquement sur la mise en évidence, à partir de biopsies duodénales, d'un infiltrat tissulaire massif par des macrophages spumeux contenant des corps falciformes, appelés corpuscules de Sieracki, PAS+, Gram+, Ziehl-Neelsen-. Cependant d'autres maladies ou d'autres infections à germes intracellulaires peuvent être suspectées en

présence de macrophages PAS+, et en particulier celles à *Mycobacterium avium* au cours du sida (coloration Ziehl-Neelsen+). L'amplification génique par PCR et l'immunohistochimie sont désormais disponibles grâce aux progrès réalisés respectivement dans le séquençage de l'ADN et la culture de la bactérie responsable. Le développement d'anticorps polyclonaux de lapin dirigés spécifiquement contre *T. Whipplei* permet une analyse immunohistochimique sensible et spécifique de biopsies tissulaires ou de liquides de ponction. La biopsie des nodules cutanés [5] montre des images de panniculite préférentiellement septale sans vascularite, sans granulome, avec un infiltrat fait de polynucléaires, de lymphocytes et surtout de macrophages à cytoplasme clair, remplis d'amas PAS+ disposés dans les septums mais aussi les lobules adipeux. La présence de macrophages emplis de *T. Whipplei* mis en évidence par la coloration de PAS mais surtout l'immunohistochimie spécifique peut se retrouver même en peau saine [6] confirmant la diffusion systémique de l'infection, la peau pouvant servir de réservoir.

Chez les malades infectés, la présence de *T. Whipplei* vivant et se multipliant dans les macrophages suggère la présence d'anomalies dans leurs fonctions de phagocytose et/ou de dégradation intracellulaire. Cette dernière semble très déficitaire y compris chez les malades en rémission complète. Une diminution de la production d'IL12 par les macrophages ainsi que de cytokines de type Th1 telles que l'IL2 et de l'IFN γ dans les cellules circulantes et muqueuses a été montrée. Ce déficit immunitaire spécifique, les malades n'étant pas prédisposés à d'autres infections, impliquant les macrophages et les lymphocytes T, serait responsable de la perturbation de la phagocytose et de la dégradation intracellulaire de *T. Whipplei*, permettant sa diffusion systémique à partir de la muqueuse gastro-intestinale. Le syndrome de malabsorption serait la conséquence de l'accumulation des macrophages qui en bloquant le passage des chylomicrons provoqueraient l'hypertrophie des ganglions et la lymphangiectasie par obstruction lymphatique mésentérique.

3- Malakoplakie [7]

La malakoplakie est une maladie granulomateuse secondaire à un défaut de fonction des macrophages peut -par perte de la fusion phagosome/lysosome après endocytose. Les lésions sont retrouvées essentiellement dans l'arbre urinaire. L'atteinte cutanée est rarement décrite essentiellement au niveau de la vulve et de la région ano-génitale. Les lésions cliniques sont non spécifiques : papules, nodules, abcès avec ou sans fistulisation, masses polypoides.

Le diagnostic est essentiellement histologique : nappes confluentes d'histiocytes à vaste cytoplasme éosinophile et granuleux, parfois spumeux (cellules de von Hanseman) avec un petit noyau excentré et surtout des inclusions arrondies ou ovoïdes, basophiles, targétoïdes, PAS positives, Von Kpositives, les corps de Michaelis Gutmann. Ces nappes d'histiocytes sont parfois associées à des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes et plasmocytes. Les corps de Michaelis Gutmann correspondent à des bactéries partiellement dégradées.

4- *Déficits immunitaires innés*

L'association de granulomes cutanés non infectieux et de déficits immunitaires primitifs est bien connue immunodéficit commun variable, syndrome d'Omenn, immunodéficit combiné, syndrome de Blau, ataxie-télangiectasie, granulomatose septique due à un déficit immunitaire congénital le plus souvent lié à l'X, auto-anticorps anti-interféron gamma) [8] . Ces granulomes non infectieux peuvent être de tous les types possibles : tuberculoides, sarcoïdosiens, interstitiels.

Les déficits immunitaires primitifs peuvent aussi être révélés par des granulomes cutanés ou disséminés infectieux et en particulier être révélés par des lésions secondaires à la dissémination du bacille de M.Bovis lors de la vaccination par le BCG [9]

Des granulomes ont été décrits avec des trigger comme le virus atténué de la rubéole [7] de la vaccination antirubéole et il ne peut être exclu que certaines granulomatoses sur ces terrains soient secondaires à des germes ou des antigènes non identifiés [10].

5- Certaines *maladies métaboliques génétiques* conduisent à une accumulation de produits non dégradés au sein des histiocytes.

La maladie de Farber ou lipogranulomatose disséminée est due à la mutation du gène *ASAHI* qui code pour la céramidase acide, enzyme lysosomiale qui hydrolyse la céramide. Ceci conduit à l'accumulation de céramides au sein de macrophages. Cette maladie autosomale récessive se divise cliniquement en 5 sous type en fonction de l'âge de début, de la sévérité de l'atteinte tissulaire. Dans la forme classique, à la période néonatale se manifestent douleurs et gonflements articulaires et nodules sous cutanés. Le cri est rauque du fait de l'infiltration des cordes vocales. Le pronostic est habituellement rapidement fatal du fait de l'atteinte neurologique. L'examen histologique des nodules sous cutanés montre au sein d'une fibrose dermique des amas d'histiocytes spumeux associés à quelques cellules géantes, lymphocytes et plasmocytes.

La maladie de Niemann Pick (types A, B et C) est due soit à un déficit de sphingomyélinase (qui entraîne une accumulation de sphingomyéline) soit à un trouble du transport du cholestérol, et entraîne dès l'enfance des lésions neurologiques et viscérales plus ou moins marquées. Des lésions cutanées ont été rapportées dans un petit nombre de cas. L'examen histologique retrouve une accumulation d'histiocytes de coloration bleuâtre au Giemsa. Cette image dénommée syndrome des histiocytes bleu-de-mer, n'est pas spécifique et peut se retrouver dans la moëlle dans d'autres maladies de surcharge comme la maladie de Gaucher ou dans certaines leucémies myéloïdes, dysmyélopoïèses, lymphomes, neutropénies auto immunes, B thalassémies, .. du fait d'une abondante nécrose cellulaire.

6-*L'injection de produits exogènes riches en lipides peut conduire à l'accumulation d'histiocytes spumeux : silicone, paraffine...*

Points importants à retenir

Un certain nombre de pathologies peuvent conduire à l'accumulation d'histiocytes clairs au sein de la peau. L'étiologie de ces lésions est multiple et nécessite souvent une confrontation précise aux données cliniques. Ces lésions cutanées peuvent révéler une pathologie grave systémique, c'est dire l'importance du dialogue avec le clinicien.

Les étiologies infectieuses ne doivent pas être oubliées.

REFERENCES

- [1] S Fraitag , J Wechsler. HNL monocytaires macrophagiques réactionnelles. in : J Wechsler eds Pathologie cutanée tumorale 2^{nde} édition. Montpellier : Sauramps medical 2016.
- [2] Massone C, Belachew WA, Schettini A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. Clin Dermatol 2015;33:38-45.
- [3] Bartralot R, Pujol M R, Garcia-Patos V, Sitjas D et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria : histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosupressed patients and normal hosts. J Cutan Pathol 2000;27:124-9.

- [4] Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55-66.
- [5] Schaller J, Carlson JA. Erythema nodosum-like lesions in treated Whipple's disease: signs of immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:277-88.
- [6] Angelakis E, Fenollar F, Lepidi H, Birg ML, Raoult D. *Tropheryma whipplei* in the skin of patients with classic Whipple's disease. *J Infect* 2010;61:266-69.
- [7] Coates M, Del Pero MM, Nassif R. A Case of Cutaneous Malakoplakia in the Head and Neck Region and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2016;10:444-50.
- [8] Gennery A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000 Res* 2017;6:1427.
- [9] Lee PP Disseminated Bacillus Calmette-Guérin and Susceptibility to Mycobacterial Infections-Implications on Bacillus Calmette-Guérin Vaccinations. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44:297-301.
- [10] Neven B, Pérot P, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, et al Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 2017;64:83-6.

Cas N°08 Eric Frouin

Hôpital de la Milétrie, CHU de Poitiers

Renseignements Cliniques :

Enfant de sexe féminin de 12 ans, sans antécédent. Macrochéilite évoluant depuis plusieurs années. Biopsie de la lèvre.

Diagnostic proposé

Macrochéilite de Miescher.

Description macroscopique

Biopsie de 4 mm au trépan.

Description histologique

L'épithélium malpighien est papillomateux, spongiotique, avec une importante exocytose lympho-histiocytaire. Dans le chorion superficiel et profond, présence de petits granulomes épithélioïdes bien limités, avec des cellules géantes multinucléées, souvent nus. Ils sont parfois entourés d'une fine couronne de lymphocytes. Certains granulomes renferment des particules calcifiées, parfois biréfringentes en lumière polarisée, correspondant à des corps de Schaumann. Quelques granulomes étaient localisés à proximité de vaisseaux capillaires. Absence de nécrose dans les granulomes.

Les colorations spéciales réalisées (Ziehl, Grocott, PAS) étaient négatives.

Commentaire

Epidémiologie et clinique

La chéilite de Miescher (chéilite granulomateuse ou ganulomatose oro-faciale) survient à n'importe quel âge, sans prédominance de sexe. Elle est caractérisée par un œdème indolore et récidivant d'une ou des deux lèvres et/ou de la face. Au début de la maladie, les poussées durent quelques heures. Leur nombre et leur durée augmente avec l'évolution de la maladie jusqu'à l'obtention d'un œdème permanent. Cet œdème peut s'étendre au visage et toucher la région péri-orbitaire, zygomatique et le menton. Dans 20 à 30% des cas les gencives sont concernées par un gonflement de la muqueuse alvéolaire des incisives. Avec l'évolution de la maladie, les gencives deviennent progressivement fibreuses. La chéilite peut être associée à des érosions buccales ou gingivales.

Le syndrome de Merlkersson-Rosenthal est une variante de granulomatose oro-faciale (GOF) associant un œdème labial, une langue plicaturée et une paralysie faciale.

Etiologie

Elle est inconnue. Une prédisposition génétique a été montrée, avec une association à des haplotypes HLA de type A2/A3, B7 et DR2/3/4. Une hypersensibilité alimentaire (œufs, chocolat, cannelle, etc.), aux anti-oxydants, aux fragrances ou aux amalgames dentaires, a été trouvée dans 20% des cas, et les patients souffrent d'atopie dans 12 à 60% des cas. Une cause infectieuse, notamment à *Mycobacterium tuberculosis*, *M. paratuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, ou *Borrelia Burgdorferi*, a aussi été proposée, mais semble désormais écartée.

Histologie

La GOF est caractérisée par la présence de granulomes dans le chorion. Ils sont notés dans 43 à 82% des cas, et des coupes sériées sont nécessaires devant un œdème labial ou facial pour les mettre en évidence [1]. Les granulomes sont non-nécrosants, situés souvent à proximité des lymphatiques ou des vaisseaux capillaires. Ils sont de petite taille, sans cohésion cellulaire franche du fait de l'œdème, et ne sont pas confluents. Ils sont associés à des lymphocytes disposés en couronne d'abondance variable, en générale très discrète. Le chorion est œdémateux, surtout dans les phases initiales, avec un infiltrat inflammatoire périvasculaire dans lequel les plasmocytes prédominent. Les vaisseaux lymphatiques sont dilatés. Les granulomes peuvent faire protrusion dans les vaisseaux et les obstruer, et cet aspect est très évocateur d'une GOF. En revanche, il ne permet pas le diagnostic différentiel avec une maladie de Crohn notamment. En effet, avec l'évolution de la maladie, le chorion devient fibreux. La présence de corps étrangers biréfringent en lumière polarisée, ou de corps de Schaumann n'exclut pas le diagnostic.

L'épithélium de surface est le siège de remaniements non spécifiques, avec une spongiose, une exocytose lymphocytaire et une parakératose. Une dermite d'interface a été rapportée.

Une infection doit être impérativement éliminée par des colorations spéciales.

Evolution - Traitement

Il n'y a pas de traitement curatif pour cette affection chronique et invalidante. La chirurgie, les corticoïdes injectables, les antibiotiques (doxycycline ou macrolides), les anti-TNF alpha ont été essayés avec des résultats variables.

Diagnostics différentiels

C'est celui d'une granulomatose cutanée ou muqueuse. Il dépend aussi de la topographie des symptômes (lèvres, région génétiale, visage).

Sur les lèvres, le principal diagnostic différentiel est la *maladie de Crohn*. Vingt à 50 pourcents des patients souffrant de GOF ont une maladie de Crohn et pour certains auteurs, la GOF serait une manifestation précoce de la maladie de Crohn [2]. Cette association est aussi importante chez l'enfant puisque jusqu'à 40% des enfants avec une GOF développeront une maladie de Crohn [3]. L'histologie ne peut faire la différence entre ces 2 affections. L'atteinte buccale peut précéder l'atteinte digestive, ou révéler une atteinte digestive silencieuse cliniquement. L'histoire clinique (tableau digestif, présence d'ulcérations aphtoïdes de la cavité buccale) permet d'orienter le diagnostic vers une maladie de Crohn, qui sera affirmé par la mise en évidence d'anomalies caractéristiques à l'endoscopie digestive ou après analyse histologique de biopsies digestives. De plus, dans la maladie de Crohn, il existe une atteinte granulomateuse anopérinéale ou génitale caractérisée par des ulcérations, des fissures, un œdème génital surtout sur la vulve, fixé, unilatéral, avec un aspect histologique identique à celui observé sur les lèvres. Enfin, ces patients ont souvent des mutations dans le gène NOD2/CARD15.

Dans la *sarcoïdose*, l'atteinte cutanée est présente dans 20 à 35% des cas. Elle peut toucher les lèvres ou la cavité buccale, et certains auteurs ont suggéré que la GOF soit une forme de sarcoïdose. Les aspects cliniques sont variés et l'atteinte est ubiquitaire. Elle serait plus fréquente chez la femme que chez l'homme (3 pour 1). L'atteinte cutanée est caractérisée par des papules (sarcoïdes à petits nodules), plaques ou nodules (sarcoïdes à gros nodules), érythémateuses ou violacées, indolores. La vitropression donne un aspect jaunâtre aux lésions et permet de visualiser des grains lupoïdes. Les lésions prédominent sur l'extrémité céphalique sous forme de lésions papuleuses. Le lupus pernio est une forme clinique de sarcoïdose définie par des placards infiltrés du nez, joues et oreilles. Les lésions peuvent aussi toucher la racine des membres, le tronc, les doigts, etc. L'atteinte des cicatrices est caractéristique, et pose le problème du diagnostic différentiel de granulome à corps étranger. Histologiquement, les granulomes sont situés dans le derme, et peuvent s'étendre dans l'hypoderme [4, 5]. Ils peuvent être limités au derme superficiel. Ils sont classiquement « nus », ou entourés d'une couronne lymphocytaire dans 25% des cas (et dénommés tuberculoïdes). Les granulomes sont classiquement pauvres en cellules géantes. Il n'y a pas de nécrose caséuse, mais on peut observer au centre de la nécrose fibrinoïde. Les granulomes

sont plus volumineux, mieux visibles que dans la GOF ou la maladie de Crohn, mais ce seul critère ne permet pas d'affirmer le diagnostic de sarcoïdose. Ils peuvent être confluents. Les corps astéroïdes et les corps de Schaumann sont fréquemment observés dans les granulomes, mais ils ne sont pas spécifiques et sont observés dans la plupart des granulomatoses. La présence de corps étrangers biréfringents dans les granulomes, observés dans 20% des cas, n'exclut pas le diagnostic. Enfin, il existe souvent un tropisme péri-annexiel, notamment péripilaire et périnerveux des granulomes sarcoïdosiens. La topographie périnerveuse doit faire discuter le diagnostic différentiel de lèpre tuberculoïde, et pourrait être associée à une maladie des petites fibres [6].

Les granulomes à corps étranger peuvent être secondaires à de nombreuses substances. Il peut s'agir de structures endogènes (tiges pilaires), exogènes (tatouages, épines d'arbuste, fils chirurgicaux, produits de comblement, etc.). Les granulomes sont faits de cellules géantes, qui se disposent autour du matériel exogène, qui peut être biréfringent en lumière polarisée (selon le type de corps étranger). Certains corps étranger peuvent apparaître sous forme de vacuoles optiquement vides (silicone). Le granulome silicotique, secondaire à l'introduction dans le derme de silice, peut être très difficile à différencier d'une sarcoïdose. En effet, ces granulomes d'aspect histologique sarcoïdosiens surviennent sur des cicatrices. Ils sont cependant plus riches en cellules géantes que dans la sarcoïdose.

Le *lupus miliaire* (acnitis ou acné agminata) est une maladie faciale invalidante d'étiologie indéterminée. Initialement considérée à tort comme d'origine tuberculeuse, elle a été considérée par certains auteurs comme une rosacée granulomateuse. Il s'agit en fait d'une entité à part entière pour laquelle des auteurs français ont proposé l'acronyme FIGURE (Facial Idiopathic Granuloma with Resolutive Evolution), mais qui n'a pas été repris par les anglo-saxons. Cette maladie touche l'adulte jeune, sans prédominance de sexe, et évolue par poussées. Elle se caractérise par des papules monomorphes jaune-brunes, qui touchent la région médio-faciale et particulièrement la région péri-oculaire. Des lésions extra-faciales ont aussi été décrites. Les lésions tendent à régresser avec le temps, laissant une cicatrice atrophique. L'examen histologique révèle des granulomes à bordure épithélioïde et giganto-cellulaire, centrés de nécrose caséuse. Les niveaux de coupe pourront montrer que cette nécrose est au contact de follicules pileux détruits. La coloration par l'orcéine peut aussi montrer un anneau de fibres élastiques dans la nécrose, correspondant au follicule pileux détruit. La réaction de Ziehl ne met jamais en évidence de bacille acido-alcool-résistant.

La *rosacée granulomateuse* est une des formes de la rosacée. Elle peut être associée avec les autres signes cliniques : érythème et télangiectasies des joues, du nez, de la zone médiane du front, du menton, avec bouffées vaso-motrices ou flushs, papulo-pustules, rhinophyma, atteinte oculaire (kératite, blépharite, conjonctivite). Dans la forme granulomateuse, les granulomes tuberculoïdes sont de grande taille, dans le derme superficiel ou moyen, et sont parfois centrés par une zone ronde optiquement vide, avec des polynucléaires neutrophiles et des histiocytes, au sein de laquelle les plans de coupe étagés peuvent faire apparaître des *Demodex* [7]. Les granulomes peuvent aussi être palissadiques, diffus, élastolytiques. Ils sont associés avec les autres anomalies histologiques de la rosacée et notamment les télangiectasies (vaisseaux dilatés). Dans la démodécidose (folliculite à *Demodex folliculorum*), caractérisée cliniquement par des lésions péri-orificielles du visage de distribution asymétrique, les lésions histologiques sont indistingables de celles de la rosacée, y compris lorsqu'elles sont granulomateuses [7].

La *dermatite péri-orale* est considérée comme une variante de la rosacée et serait due à l'application de corticostéroïdes. Elle survient chez la femme jeune ou chez l'enfant, où cette entité prédomine dans la population afro-caribéenne (nommée alors FACE pour Facial Afro-Caribbean Childhood Eruption). Il s'agit de papules et de pustules érythémateuses péri-orales (menton, autour de la bouche). L'aspect histologique est aussi identique à celui de la rosacée granulomateuse.

Le *granulome facial aseptique de l'enfant* est une entité décrite initialement par une équipe française. Il touche les enfants et ressemble à un abcès, sans signe inflammatoire ni douleur, ce qui explique qu'il a été appelé abcès froid ou pyodermite froide. Il touche préférentiellement le centre de la joue et guérit spontanément sans laisser de cicatrice. Sa cause est inconnue : il a été suggéré l'hypothèse d'un résidu embryonnaire subissant des poussées inflammatoires ou d'une forme pédiatrique de rosacée [8]. Histologiquement, les lésions sont constituées d'un infiltrat inflammatoire dermique polymorphe, comportant des histiocytes, des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, et de nombreuses cellules géantes à corps étranger. Il n'y a pas de cellule momifiée ou de calcification ce qui élimine un pilomatricome.

Les atteintes cutanées de la *lèpre* sont traitées dans le cas N°07.

Dans la topographie buccale, il faudra éliminer une *granulomatose avec polyangéite* (maladie de Wegener). Elle touche toute la cavité buccale, sous forme d'ulcérations. L'aspect très évocateur est l'atteinte de la gencive supérieure à sa partie antérieure, sous forme d'un

érythème violacé et pétéchial rappelant une fraise. Histologiquement, l'épithélium est acanthosique et le chorion le siège d'un infiltrat inflammatoire dense riche en polynucléaires neutrophiles, formant des micro-abcès (ce dernier signe est très évocateur du diagnostic). Il peut s'y associer de la nécrose fibrinoïde des parois vasculaires ou des granulomes parfois palissadiques.

Les *infections cutanées* peuvent se présenter sous forme de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, en général centrés de nécrose. Les colorations spéciales (PAS, Grocott, Ziehl, Giemsa lent) sont essentielles pour écarter ou affirmer ces diagnostics.

Enfin *l'angioœdème* est un diagnostic différentiel clinique et non histologique. Il se caractérise par un œdème récidivant. A l'examen histologique, on observera un œdème et des vaisseaux ectasiques, mais il n'y a pas de granulomes.

Points importants à retenir

La granulomatose oro-faciale (chéilite de Miescher) est une granulomatose labio-cutanée caractérisée par des granulomes épithélioïdes non nécrosants, avec une fine couronne lymphocytaire. Il n'est pas possible de différencier histologiquement une maladie de Crohn d'une granulomatose oro-faciale. Les granulomes peuvent faire protrusion dans les vaisseaux dans les 2 affections.

Une infection doit toujours être éliminée devant des granulomes cutanés, même non nécrosants et il ne faut pas hésiter à réaliser des colorations spéciales.

La présence de corps étrangers biréfringents dans les granulomes n'exclut pas le diagnostic de granulomatose oro-faciale ou de sarcoïdose.

Dans la sarcoïdose, les granulomes sont épithélioïdes, peu géantocellulaires, classiquement « nus ». Ils ont un tropisme péri-annexiel, et périnerveux. En cas de granulomes périnerveux, il faut discuter une lèpre tuberculoïde. Dans cette forme, la coloration de Ziehl est habituellement négative. En cas de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires centrés de nécrose caséuse sur le visage, il faut évoquer un lupus miliaire. Dans la rosacée, les granulomes sont en général situés autour de structures optiquement vides avec des polynucléaires neutrophiles. Ne pas hésiter à faire des coupes sériées pour voir les Demodex.

REFERENCES

- [1] Marcoval J, Penin RM. Histopathological features of orofacial granulomatosis. *Am J Dermatopathol* 2016;387:194-200.
- [2] Zbar AP, Ben-Horin S, Beer-Gabel M, Eliakim R. Oreal Crohn's disease: Is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis* 2012;6:135-42.
- [3] Lazzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20:7497-504.
- [4] Ball NJ, Kho GT, Martinka M. The histopathologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty-eight cases. *J Cutan Pathol* 2004;31:160-8.
- [5] Ishak R, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Cutaneous sarcoidosis : clinicopathologic study of 76 patients from Lebanon. *Int J Dermatol* 2015;54:33-41.
- [6] Munday WR, McNiff J, Watsky K, DiCapua D, Galan A. Perineural granulomas in cutaneous sarcoidosis may be associated with sarcoidosis small-fiber neuropathy. *J Cutan Pathol* 2015;42:465-70.
- [7] Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *J EADV* 2013;27:1336-43.